



Segmentação, Reconstrução e Quantificação 3D de Estruturas em Imagens Médicas – Aplicação em Imagem Funcional e Metabólica

Diogo Alexandre Borges Faria

Dissertação de Mestrado
Mestrado em Engenharia Biomédica

Julho 2013

Segmentação, Reconstrução e Quantificação 3D de Estruturas em Imagens Médicas – Aplicação em Imagem Funcional e Metabólica

Diogo Alexandre Borges Faria

Licenciado em Medicina Nuclear

Escola Superior de Tecnologias da Saúde do Porto, IPP-Porto

Orientador:

Prof. Dr. João Manuel R. S. Tavares

Prof. Associado do Departamento de Engenharia Mecânica e Gestão Industrial

Faculdade de Engenharia da Universidade do Porto

Co-orientador:

Prof. Dr. Durval C. Costa

Laboratório de Medicina Nuclear, Lda.

HPP-Medicina Molecular, SA.

Fundação Champalimaud

Agradecimentos

Ao Professor Doutor e Orientador João Manuel Tavares por todo o acompanhamento, dedicação e compreensão prestados.

Ao Professor Doutor e Co-Orientador Durval Campos Costa toda a ajuda, compreensão e disponibilidade.

Ao Doutor Francisco Oliveira por toda a ajuda, compreensão, dedicação e disponibilidade.

À Teresinha!

À Ângela, por todo o amor, apoio, presença e ajuda.

À minha Mãe, por tudo.

À minha Família!

Resumo

Em Visão Computacional uma das áreas que tem merecido maior destaque por parte dos seus investigadores é da Segmentação. Usualmente, por segmentação de imagem entende-se o processo manual, semi-automático ou automático, de identificar uma dada estrutura representada numa imagem. O referido processo pode ser realizado em imagens individuais ou mesmo ao longo de sequências de imagem; e muitas vezes, constitui o primeiro passo de metodologias de Visão Computacional mais complexas.

Na área da imagem médica é cada vez mais usual a reconstrução 3D de estruturas representadas em imagens, sendo esta reconstrução computacional uma ferramenta deveras importante para o apoio do diagnóstico clínico e da definição e seguimento de planos de intervenção adequados. Frequentemente, para se obter a reconstrução 3D de uma estrutura a partir de um conjunto de imagens alinhadas (slices), começa-se por segmentar a mesma em cada uma dessas imagens e depois realiza-se a interpolação dos contornos segmentados obtendo-se assim a respectiva modelação 3D. Assim, a segmentação e a reconstrução 3D de estruturas a partir de imagens são duas tarefas que aparecem frequentemente associadas. Em Imagem Funcional e Metabólica, outra componente associada é a quantificação da função de certas estruturas ou órgãos. Esta é importante para o seguimento clínico de diversas patologias, nomeadamente na avaliação da resposta ao tratamento.

Com esta Dissertação pretende-se estudar metodologias usuais na área da Visão Computacional para segmentar e reconstruir 3D estruturas representadas em imagens médicas, desenvolver e implementar técnicas computacionais de segmentação, reconstrução 3D e quantificação de estruturas representadas em imagens médicas, aplicar, ensaiar e analisar as metodologias desenvolvidas em vários casos experimentais reais, em particular relativos a Imagem Funcional e Metabólica.

PALAVRAS-CHAVE: Visão Computacional, Processamento e Análise de Imagem, Segmentação, Quantificação, Reconstrução 3D e Imagem Médica, Imagem Funcional e Metabólica.

Abstract

In Computer Vision one of the areas that has given prominence by its researchers is Segmentation. Usually, image segmentation means the manual, semi-automatic or automatic process of identifying a given structure shown in a particular image. This procedure can be performed on the individual images or over image sequences, and often is the first step in more complex Computer Vision methodologies.

In the field of medical imaging is increasingly common 3D reconstruction of structures represented in images and this reconstruction process is indeed an important computational tool to support the clinical diagnosis and the monitoring and definition of an appropriate intervention plan. Often, to obtain 3D reconstruction of a structure from an aligned set of images (slices), begins by segmenting the same in each of these images, and then performs interpolation to the contours segmented thereby obtaining the its 3D modelling. Thus, the segmentation and reconstruction of 3D structures from images are two tasks that appear frequently associated. In Metabolic and Functional Imaging, another component associated with is the quantification of the function of certain organs or structures. This is important for clinical outcome of several pathologies, in particular in the assessment of treatment response.

The aim of this present work is to study usual methodologies in the area of Computer Vision for segmenting and reconstructing 3D structures represented in medical imaging, develop and implement computational techniques for segmentation, 3D reconstruction and quantification of structures represented in medical imaging, implement, test and analyse the methodologies developed in several real experimental cases, in particular relating to Metabolic and Functional Imaging.

KEYWORDS: Computer Vision, Image Processing and Analysis, Segmentation, Quantification, 3D Reconstruction and Medical Imaging, Functional and Metabolic Imaging.

Índice

CAPÍTULO 1	1
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. MOTIVAÇÃO E OBJECTIVOS	1
1.2. ESTRUTURA DA DISSERTAÇÃO	1
1.3. CONTRIBUIÇÕES	2
CAPÍTULO 2	3
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	3
2.1. CÂMARA DE CINTILAÇÃO (CÂMARA GAMA)	3
2.1.1. Formação de Imagem	4
2.1.2. Tomografia por emissão simples - SPECT	5
2.1.2.1. Correção para a atenuação em SPECT	6
2.2. TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE POSITRÕES	7
2.2.1. Instrumentação	8
2.2.1.1. Detectores	9
2.2.2. Formação de imagem em PET	10
2.2.3. Correção para atenuação em PET	10
2.2.3.1. Time of Flight	11
2.2.1. Sistemas híbridos	12
CAPÍTULO 3	15
3. RECONSTRUÇÃO DE IMAGEM TOMOGRÁFICA	15
3.1. SINOGRAMA	16
3.2. ALGORITMOS DE RECONSTRUÇÃO DE IMAGEM	16
3.2.1. Retroprojeção Filtrada	17
3.2.1. Filtragem	18
3.2.1.1. Filtro Hanning	18
3.2.1.2. Filtro Butterworth	19
3.2.1.3. Filtro Hamming	20
3.2.1.3.1. Filtro Shepp-Logan	20
3.3. MÉTODOS ITERATIVOS	20
CAPÍTULO 4	23
4. SEGMENTAÇÃO DE IMAGEM	23

4.1.	LIMIARIZAÇÃO (THRESHOLDING)	24
4.2.	CRESCIMENTO DE REGIÕES	26
4.3.	CLUSTERING	26
4.4.	K-MEANS (K-MÉDIAS)	27
4.5.	CLUSTERING POR PARTIÇÃO FUZZY	28
4.6.	MODELOS DEFORMÁVEIS	29

CAPÍTULO 5 **31**

5.	QUANTIFICAÇÃO	31
5.1.	QUANTIFICAÇÃO DE IMAGENS PLANARES	31
5.2.	QUANTIFICAÇÃO EM SPECT	32
5.2.1.	Fontes de erro em SPECT	32
5.2.1.1.	Atenuação Fotónica	32
5.2.1.2.	Dispersão Fotónica	33
5.2.1.3.	Efeito de volume parcial	34
5.2.1.4.	Colimador	35
5.2.1.5.	Movimentos fisiológicos e do doente	35
5.2.2.	Calibração	35
5.3.	QUANTIFICAÇÃO EM PET	36
5.3.1.	Avaliação qualitativa	36
5.3.2.	Avaliação Quantitativa	36
5.3.3.	Avaliação Semi-quantitativa	37
5.4.	FONTES DE ERRO	37
5.4.1.	Preparação do doente e administração de FDG	38
5.4.2.	Protocolo de aquisição de imagem e reconstrução de imagem	38
5.5.	APLICAÇÕES CLÍNICAS	38
5.5.1.	Cardiologia Nuclear	38
5.5.2.	Neurologia	41

CAPÍTULO 6 **43**

6.	SPECT CEREBRAL COM ^{123}I-IOFLUPANO	43
6.1.	GÂNGLIOS DA BASE	43
6.2.	DOENÇA DE PARKINSON	44
6.3.	^{123}I -IOFLUPANO	45
6.4.	ANÁLISE DE ESTUDOS NA AVALIAÇÃO DE DOENÇAS DO MOVIMENTO	45
6.4.1.1.	Fontes de erro	46
6.4.2.	Métodos Semi-Quantitativos	46

6.5. SOLUÇÃO COMPUTACIONAL ROBUSTA PARA QUANTIFICAÇÃO AUTOMÁTICA DE RAZÕES DE LIGAÇÃO ESPECÍFICA BASEADAS EM ESTUDOS SPECT COM ^{123}I -FP-CIT	47
6.5.1. Quantificação e análise automática	47
CAPÍTULO 6	51
7. TRABALHO EXPERIMENTAL	51
7.1. DEFINIÇÃO DA AMOSTRA	51
7.2. PROTOCOLO DE AQUISIÇÃO E PROCESSAMENTO DE IMAGENS SPECT	51
7.3. MÉTODOS	52
7.4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	54
7.4.1. Determinação do Índice de Captação e Volumes de captação	54
7.4.2. Segmentação dos estriados	67
CAPÍTULO 8	73
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS	73
9. BIBLIOGRAFIA	75

Índice de Figuras

Figura 1 — A — Exemplo de um Fotomultiplicador	4
Figura 2 - Exemplo de formação de imagem em Medicina Nuclear	5
Figura 3 — Exemplo de configurações de detectores possíveis em SPECT	6
Figura 4 — Diferentes configurações de métodos de transmissão por fontes de radionuclídeos	7
Figura 5 — Formação de imagem em PET	8
Figura 6 — Tomógrafo PET-CT	9
Figura 7 — Esquema das diferenças entre sistemas PET convencionais e sistemas PET com TOF	12
Figura 8 — Sistema SPECT-CT <i>Discovery NM/CT 670, GE Healthcare®</i>	13
Figura 9 — Modificações implementadas num sistema PET-CT para planeamento de Radioterapia	13
Figura 10 — Esquema exemplificativo da formação de projeções a partir de pares de coincidência	15
Figura 11 — Fantoma Shepp-Logan e o sinograma correspondente	16
Figura 12 — Princípio da aquisição tomográfica e considerações geométricas	17
Figura 13 — Imagens transaxiais de um Fantoma NEMA obtidas por Retroprojeção Filtrada após 8, 12, 18, 20, 24, 36 e 180 projeções	18
Figura 14 - Tomografia cerebral com 123I-Datscan reconstruída com filtro Hanning e frequência de corte 0.2, 0.4, 0.6, 0.9 ciclos/cm	19
Figura 15 — Tomografia cerebral com 123I-Datscan reconstruída com filtro Butterworth e frequência crítica de 0.2, 0.4, 0.6, 0.9 ciclos/cm	19
Figura 16 — Esquema geral de um algoritmo de reconstrução iterativo	21
Figura 17 — Exemplo de planeamento em radioterapia com recurso a imagens de PET	23
Figura 18 — Aplicação do método de Otsu e método thresholding iterativo para segmentação em imagem de PET com ^{18}F -FDG	25
Figura 19 - Diagrama ilustrativo do método de clustering	26
Figura 20 — Exemplo da aplicação do algoritmo kmeans a imagem de angiografia por radionuclídeos em equilíbrio com 5 clusters	28
Figura 21 — Exemplo de quantificação em imagens planares	32
Figura 22 — Efeito Compton	33
Figura 23 - Espectro de energia do Tecnécio $^{99\text{m}}$	34
Figura 24 — Diagrama tri-compartimental do modelo farmacocinético do ^{18}F -FDG	36
Figura 25 - Representação das várias orientações do ventrículo esquerdo em estudos de perfusão miocárdica em esforço e repouso	39
Figura 26 — Mapa polar com divisão em segmentos e comparação de métodos de avaliação da captação do radiofármaco no miocárdio	40
Figura 27 — Resultados da avaliação da perfusão do miocárdio, com $^{99\text{m}}$ Tc-Tetrafosmin, em repouso e após o esforço	40
Figura 28 — Posição anatómica dos estriados e sua correlação com as imagens obtidas, em orientação coronal e transaxial	44
Figura 29 — Método utilizado por Costa et al para quantificação de estudos SPECT com ^{123}I -Ioflupano	47
Figura 30 - Visualização 3D da segmentação dos estriados suas dimensões computado pelo algoritmo computacional.	48
Figura 31 - Exemplo dos resultados obtidos após implementação do algoritmo computacional	49
Figura 32 — Grupos de Imagens reconstruídas com filtro Butterworth, grupo 1 a 4 e 9 a 12	55
Figura 33 — Grupos de Imagens reconstruídas com filtro Hanning,, grupo 5 a 8 e 13 a 16	55
Figura 34 — Imagem transaxial com e sem correção pelo método de Chang e do perfil de contagens ao longo do centro da imagem	56
Figura 35 — Grupo de imagens reconstruídas pelo método iterativo OSEM, grupo 17 e 18	56
Figura 36 — Representação gráfica dos valores médios dos IC e volumes dos estriados	57
Figura 37 — Representação gráfica dos valores de IC obtidos para o estriado esquerdo	59
Figura 38 — Representação gráfica dos valores de IC obtidos para o estriado direito	59
Figura 39 — Ordenação dos valores de IC e volumes da distribuição radiofármaco no estriado esquerdo	60
Figura 40 — Gráficos de dispersão dos valores de ICs obtidos no grupo 1 a 4 em função da correção para atenuação	62
Figura 41 — Gráficos de dispersão dos valores de ICs obtidos no grupo 5 a 8 em função da correção para atenuação	63
Figura 42 — Imagem transaxial reconstruída por FBP e filtrado com Hanning com FC 1,5 (A) e com FC 0,7 e respectiva segmentação	65
Figura 43 — Gráficos de Gráficos de dispersão dos valores de ICs obtidos no grupo 6 e 14 em função da correção para atenuação	65
Figura 44 — Representação gráfica dos volumes (mm^3) de distribuição do radiofármaco obtidos para o estriado esquerdo	66
Figura 45 — Representação gráfica dos volumes (mm^3) de distribuição do radiofármaco obtidos para o estriado direito	66
Figura 46 — Exemplo da segmentação manual dos estriados	67
Figura 47 — Representação gráfica dos volumes (mm^3) de distribuição do radiofármaco obtidos para os estriados	68
Figura 48 — Exemplo do resultado da implementação dos métodos de segmentação aplicados	69

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Parâmetros de reconstrução tomográfica dos conjuntos de imagens utilizados	52
Tabela 2 – Valores obtidos pela aplicação do algoritmo para o cálculo dos ICs à esquerda.	57
Tabela 3 – Valores obtidos pela aplicação do algoritmo para o cálculo dos ICs à direita	58
Tabela 4 – Volumes totais dos estriados (mm ³) obtidos pelos diversos métodos de segmentação	68
Tabela 5 – Coeficientes de Dice para as diferentes imagens segmentadas em relação à segmentação manual	70

Índice de Abreviaturas

¹²³ I – Iodo 123
2D – Bidimensional
3D – Tridimensional
Bq – Becquerel, unidade de medida no Sistema Internacional para radioatividade
CT – Computerized Tomography
EVP – Efeito de volume parcial
FBP – Acrônimo do Inglês Filtered Back Projection, para Retroprojeção Filtrada
FC – Frequência de Corte
IC- Índice de Captação
keV - Kilo electrão Volt
LOR – Linha de Resposta (Line of Response)
OSEM – Ordered Subset Expectation Maximization
PET – Positron Emission Tomography
PMT – Tubo fotomultiplicador
RMN – Ressonância Magnética Nuclear
ROI – Region of Interest (Região de Interesse)
SPECT –Single Photon Emission Computerized Tomography
SUV – Standard Uptake Value
T – Valor de Threshold
TOF – Time of flight

Capítulo 1

1. Introdução

Na base da imagem por radionuclídeos, está o “princípio do traçador”, proposto pelo químico húngaro George de Hevesy, em 1913. Utilizando Nitrato de Chumbo (Chumbo 210 – radioisótopo emissor β^- e α) mostrou absorção e movimento de líquidos em plantas. Por esse feito, Hevesy recebeu o Prémio Nobel da Química de 1943 (Hevesy, 1943). Este princípio é baseado no facto de que os compostos radioativos se comportarem da mesma forma que os não radioativos em qualquer processo fisiológico, ou seja, uma átomo radioativo por ser usado como marcador representativo de átomos estáveis do mesmo elemento. Sendo radioativos, estes processos podem ser monitorizados através da radiação emitida, utilizando instrumentação específica.

Deste modo, o uso de moléculas marcadas com elementos radioativos está na base da Medicina Nuclear. Estas moléculas radiomarcadas são chamadas de radiofármacos, e são desenvolvidas de forma a traduzirem uma determinada função ou processo metabólico no organismo humano, após a sua administração oral ou endovenosa.

Os radiofármacos seguem processos funcionais ou metabólicos específicos no organismo humano, conferindo a esta especialidade médica uma natureza fisiológica ímpar. Os estudos em Medicina Nuclear têm alta sensibilidade sendo possível obter informações biológicas com concentrações de radiofármacos na ordem dos nano ou picomolares. Estes podem ser realizados através de imagens obtidas *in vivo* ou através de ensaio laboratoriais.

1.1. Motivação e Objectivos

A presente dissertação tem como objectivo principal expor as particularidades da Medicina Nuclear/Molecular. Serão abordados os princípios básicos inerentes à Medicina Nuclear/Molecular e, como trabalho experimental, será estudada uma nova metodologia para quantificação de estudos cerebrais SPECT com ^{123}I -Ioflupano (^{123}I FP-CIT), nomeadamente protocolo mais adequado assim como oportunidades de melhoria.

1.2. Estrutura da Dissertação

A presente dissertação está dividida em 8 Capítulos. No Capítulo 1 é feita uma breve introdução ao tema da dissertação e expostos os objectivos e principais contribuições do trabalho. O Capítulo 2 consiste na fundamentação teórica relativa à formação da imagem em Medicina Nuclear. No Capítulo 3 são abordados temas de reconstrução de imagem tomográfica. No Capítulo 4 são expostas técnicas de segmentação em imagem utilizadas em Medicina Nuclear/Molecular. No Capítulo 5 são descritos métodos de quantificação

em Medicina Nuclear. No Capítulo 6 são descritas as particularidades do SPECT cerebral com ^{123}I -loflupano e o algoritmo computacional utilizado na componente experimental desta dissertação. O Capítulo 7 descreve os métodos e procedimentos adotados para a execução do protocolo experimental definido, assim como a análise de dados e resultados. Por último, no Capítulo 8 são retiradas as conclusões acerca do trabalho elaborado e são mencionadas algumas perspectivas de trabalhos futuros.

1.3. Contribuições

Com a presente dissertação foi possível abordar e reunir informação sobre Imagem Funcional e Metabólica.

Foi possível demonstrar as particularidades do processo de aquisição de imagem em Medicina Nuclear, assim como o tratamento da informação obtida, nomeadamente, na implementação de processos automáticos de quantificação em Medicina Nuclear.

Como contribuição específica, concluiu-se que não existe variação no cálculo dos Índices de Captação do ^{123}I -loflupano nos Estriados obtidos com recurso ao algoritmo computacional utilizado. Contudo, os volumes da distribuição do ^{123}I -loflupano variam com o método de reconstrução utilizado. No sentido de uma melhor optimização do algoritmo computacional, foram estudados métodos de segmentação alternativos para uma maior reprodutibilidade no cálculos dos volumes de distribuição do radiofármaco.

Capítulo 2

2. Fundamentação Teórica

Com o presente capítulo pretende-se expor as bases da formação de imagem em Medicina Nuclear/Molecular. Será abordada a instrumentação utilizada em Medicina Nuclear Convencional, a Câmara Gama, e em Tomografia por Emissão de Positrões, Tomógrafo PET.

2.1. Câmara de Cintilação (Câmara Gama)

A primeira Câmara Gama (Câmara de Anger ou Câmara de Cintilação) foi desenvolvida por Hal Anger em 1957, sendo constituída por um cristal de Iodeto de Sódio, com cerca de 10 cm de diâmetro, acoplado a 7 fotomultiplicadores [1]. Utilizada clinicamente a partir dos anos 60, hoje em dia, a câmara gama é constituída por um cristal de iodeto de sódio ativado com tálio com cerca de 25 a 40 cm de diâmetro, acoplado a um número variável de fotomultiplicadores. Na sua constituição básica, uma Câmara de Cintilação é constituída pelo colimador, cristal de iodeto de sódio ativado com Tálio, tubos fotomultiplicadores (PMTs – acrónimo do inglês para *Photomultiplier tubes*), analisadores de altura de pulso, circuitos lógicos para análise da posição e consola ou computador de controlo.

O colimador é uma tira de chumbo com uma espessura variável, com as mesmas dimensões do cristal e na qual são feitos orifícios dispostos geometricamente, os espaços entre os orifícios são denominados de septos. O colimador constitui a interface entre o doente e o cristal de cintilação permitindo que apenas os fotões com direções apropriadas sejam detectados pelo cristal. Desta forma, o colimador filtra os fotões incidentes, fazendo com que apenas aqueles que tenham uma direção de propagação perpendicular ao cristal passem pelos orifícios, não sejam barrados ou absorvidos pelo chumbo e sejam detectados pelo cristal. Deste modo, as características do colimador influenciam o campo de visão, a resolução espacial e sensibilidade da câmara gama. De todos os fotões emitidos após administração de um radiofármaco, apenas 1% são usados para a formação de imagens, sendo os restantes perdidos [2].

A radiação emitida pelo doente, após colimação, será detectada pelo cristal de cintilação. Uma classe de materiais chamada de cintiladores libertam luz visível ou ultravioleta, após interação com radiação ionizante, havendo deposição de energia, através de efeito fotoelétrico ou de Compton. Após a interação, surge um electrão que irá excitar outros electrões ao longo da sua trajetória. Num cristal que tenha sido ativado com uma pequena quantidade de impurezas ou átomos ativadores, os electrões excitados irão migrar para estes locais onde a estrutura de banda foi alterada. Estes electrões perdem energia e emitem fotões de luz [3]. O cristal de cintilação mais comum em Medicina Nuclear é o cristal de Iodeto de Sódio ativado com Tálio.

Os PMTs são dispositivos que convertem luz em sinal eléctrico com um magnitude mensurável. Estes são constituídos por uma janela de entrada, fotocátodo, eléctrodo de focagem, multiplicador de electrões e um ânodo colocados num tubo de vidro selado onde é feito o vazio. A luz, ao passar através da janela de entrada, vai excitar os electrões do fotocátodo e fotoelectrões são emitidos para o vazio por efeito fotoelétrico externo. Estes são acelerados e focados pelo eléctrodo de focagem no primeiro dínodo onde se multiplicam devido á emissão secundária de electrões, sendo esta repetida nos sucessivos dínodos, Figura 1. Os electrões secundários gerados no ultimo dínodo são colectados pelo ânodo dando origem á corrente de saída do PMT.

Acoplado ao cristal de cintilação estão vários tubos fotomultiplicadores para que toda a área do cristal fique abrangida. Ao ocorrer uma cintilação no cristal, vários fotomultiplicadores irão ser excitados. A localização do local no qual se deu o evento na imagem final depende na quantidade de luz que cada um recolheu e também no padrão de corrente de saída nestes.

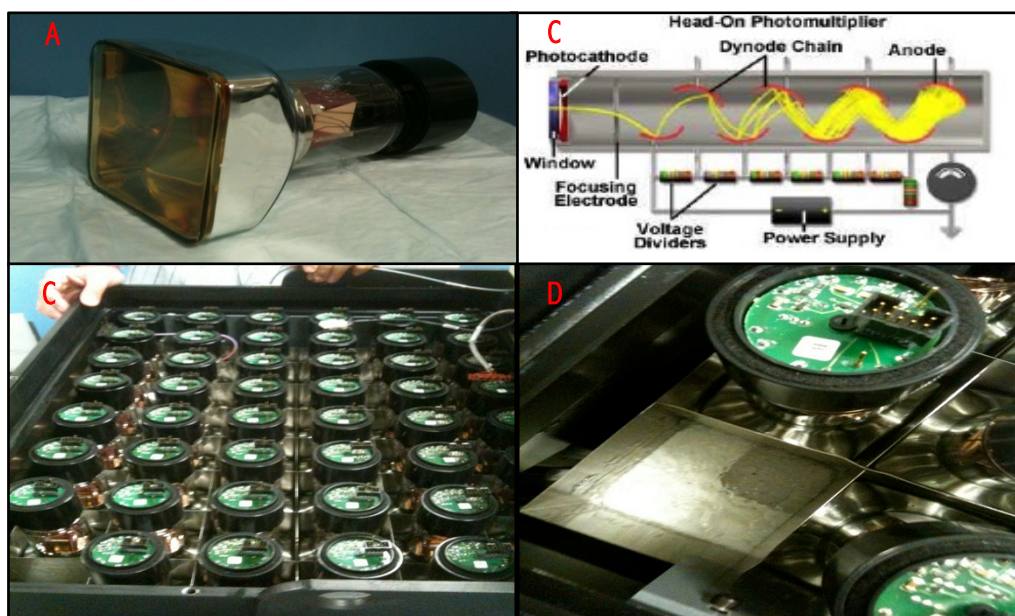


Figura 1 — A — Exemplo de um PMT- Câmara Gama Millenium GE-Healthcare . HPP-Medicina Molecular, SA.; B- Esquema de funcionamento de um PMT: ao passarem a janela de entrada do PMT, os fótons de luz irão interagir com o fotocátodo tendo como resultado a emissão de 1 electrão por cada fóton de luz. O electrão gerado é acelerado em direção a uma cadeia de dinodos. O ganho ao longo da cadeia será de 106 a 108. Na saída do PMT, o sinal terá uma determinada amplitude e será proporcional ao numero de fótons que interagem com o fotocátodo ou á energia depositada no cristal (adaptado de [4]); C e D - Arranjo dos PMTs acoplados a um cristal de Iodeto de Sódio ativado com Tálcio, Câmara Gama Millenium GE-Healthcare . HPP-Medicina Molecular, SA.

A energia depositada pelo fóton incidente no cristal é proporcional á soma de todos os impulsos de saída dos fotomultiplicadores. A soma de todos os impulsos de saída tem 3 componentes: coordenadas espaciais, eixos x e y , e z (energia). Os sinais de saída do circuito de posicionamento são portanto os sinais X , Y (posição) e Z (luz total).

As imagens em Medicina Nuclear representam a distribuição da radioatividade no paciente. Os fótons emitidos têm direções aleatórias e espera-se que apenas os fótons emitidos perpendicularmente ao campo de visão da câmara interajam com o cristal pela ação do colimador. Contudo, devido á interação dos fótons emitidos com o meio, estes podem sofrer dispersão e perda de energia levando a mudança na sua trajetória, não refletindo a sua origem. Assim sendo, torna se necessário a discriminação dos fótons incidentes no cristal. Esta é feita através da medição da sua energia total, na análise da amplitude do sinal z , na saída do circuito.

A energia depositada por um fóton incidente no cristal é proporcional ao sinal de voltagem emergente dos fotomultiplicadores. A análise de amplitude do sinal z permite a discriminação entre os eventos ocorridos no cristal que serão armazenados e visualizados na imagem final e aqueles que serão rejeitados. Deste modo, as imagens formadas resultam apenas de eventos, cintilações, provocadas por fótons com energia dentro de intervalos pré-definidos, proveniente de um determinado radionuclídeo.

2.1.1. Formação de Imagem

A câmara de cintilação desenvolvida por Hanger surgiu numa época em que os computadores não tinham uma utilização tão disseminada e banal como nos dias de hoje. O sinal recolhido pelo conjunto de fotomultiplicadores era convertido em 3 voltagens representativas do local de cintilação no cristal, x e y , e da energia do local de cintilação, z . Se o sinal z correspondia ao intervalo de voltagens calibradas dentro da janela de energia, o local de cintilação era enviado para um osciloscópio e um flash momentâneo aparecia ao local correspondente no ecrã. Colocando uma película de radiografia entre uma lente focal e o ecrã do osciloscópio, cada

flash produzido pelo osciloscópio iria produzir na película um ponto correspondente a uma cintilação. Um conjunto de cintilações formava assim uma imagem analógica – imagem em que as localizações do x e y do flash produzido pelo osciloscópio é contínuo, podem ocorrer em qualquer ponto do ecrã [5].

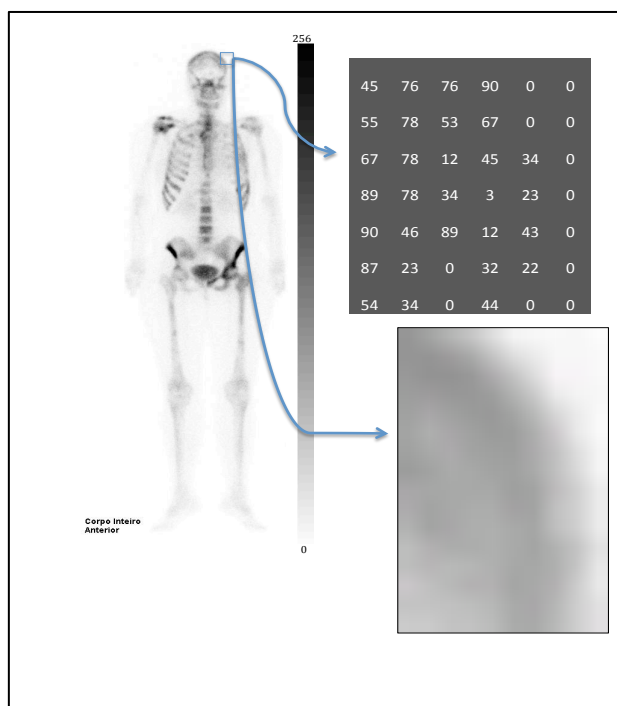


Figura 2 - Exemplo de imagem cintigráfica sendo composta por uma matriz ou conjunto ordenado de píxeis onde cada pixel tem um valor numérico relacionado com o número de cintilações detectado no local do cristal correspondente. A imagem é mostrada pela atribuição de cor ou brilho de cada pixel do monitor ao valor de cada pixel da matriz.

O aparecimento do computador ajudou ao desenvolvimento das câmaras de cintilação digitais, onde este é um componente muito importante no processamento de um evento de cintilação. Permite a criação de imagens digitais, na forma de matrizes, em que cada elemento da imagem é chamado de pixel (*"picture element"*) e representa o número de eventos detectados num determinado local do cristal da câmara de cintilação, exemplificado na Figura 2. A grande vantagem da utilização de imagens digitais é a possibilidade de processamento digital.

Como descrito anteriormente, a informação relativa ao local dos eventos detectados pelo cristal é fornecida em tempo real durante a aquisição de imagem. As coordenadas, x e y , relativas ao posicionamento dos eventos observados válidos, são enviadas para o sistema informático e digitalizadas pelos conversores ADC. Uma imagem cintigráfica é formada ao longo do tempo através do cálculo das coordenadas de x e y de cada cintilação válida, incrementando os valores de intensidade dos píxeis correspondentes.

2.1.2. Tomografia por emissão simples - SPECT

A Tomografia por Emissão Simples é uma técnica de diagnóstico por imagem que traduz a distribuição tri-dimensional (3D) de um radiofármaco num paciente a partir de medições externas. Esta distribuição é gerada após a aquisição de várias imagens planares, bi-dimensionais (2D), em torno do paciente. Single Photon Emission Tomography (SPECT), acrónimo do inglês para Tomografia por Emissão Simples, é a designação usualmente utilizada para esta técnica. São utilizadas Câmaras Gama com um ou mais detectores com a possibilidade de rodarem em torno do paciente, adquirindo várias imagens planares da distribuição de um radiofármaco num paciente. Durante esta aquisição o mais importante é a aquisição de informação suficiente para a reconstrução tomográfica das imagens. Isto pode ser atingido apenas se um conjunto completo de imagens em torno do paciente é adquirido, se a distribuição interna do paciente ou objecto de estudo não se modifica temporal e espacialmente, os detectores que adquirem a informação têm uma sensibilidade

uniforme e que o centro de rotação dos detectores é conhecido com precisão. O centro de rotação é uma coordenada que define o centro comum das projeções adquiridas e a sua precisa localização é necessária para um alinhamento correto das projeções durante a reconstrução de imagem [6].

Em protocolos standard, durante a rotação dos detectores da Câmara Gama, são adquiridas 32, 64 ou 128 imagens em torno do paciente ou objecto de estudo. Por cada paragem angular no protocolo de aquisição, uma imagem, com uma matriz de tamanho variável (por norma 128^*) é adquirida [7]. Os sistemas SPECT diferem apenas no número de detectores que possuem, Figura 3, podendo possuir apenas 1 detector, 2 detectores opostos ou mais detectores. Os sistemas SPECT com mais que 1 detector terão a vantagem de se tornarem mais rápidos, relativamente aos de detector simples, pois demorarão menos tempo a concluir uma determinada órbita de rotação. No caso de detector duplo, cada detector apenas terá que rodar 180° em torno do objecto, perfazendo os dois detectores uma órbita de 360° .

Existem dois métodos de aquisição de informação em tomografia por emissão simples que diferem na forma como os detectores se movem em torno do paciente – contínuo ou “step-and-shoot”. Em modo contínuo, a informação é recolhida à medida que os detectores rodam continuamente em torno do doente. A informação é guardada em intervalos angulares discretos. Já no modo “step-and-shoot”, o detector pára em várias posições angulares durante um determinado período de tempo durante o qual a informação é recolhida, passando depois a uma outra posição [7].

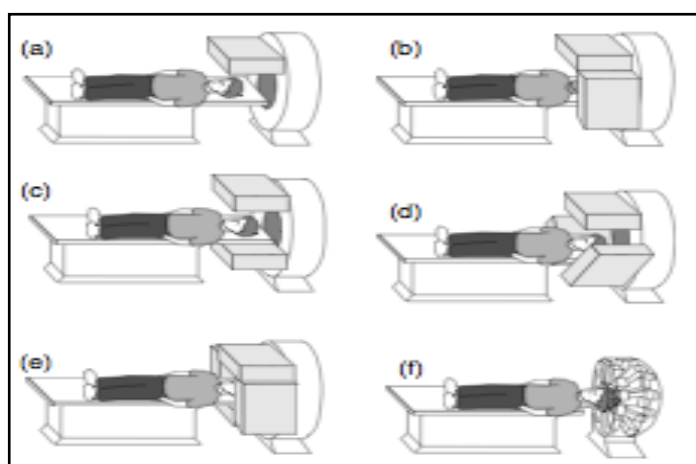


Figura 3 – Várias configurações SPECT possíveis: a) 1 detector, b) 2 detectores ortogonais, c) 2 detectores opostos, d) 3 detectores, e) 4 detectores, f) múltiplos detectores com cristais com menor campo de visão (adaptado de [7]).

2.1.2.1. Correção para a atenuação em SPECT

Para que um fóton emitido por um determinado radionuclídeo seja detectado é necessário que este atravesse o paciente a partir do qual é emitido. Os raios γ emitidos podem sofrer absorção foto-fotoelétrica ou dispersão, e não contribuirão ou contribuirão erradamente para a formação da imagem final. Esta terá artefactos induzidos pela atenuação e não irá refletir a verdadeira distribuição interna da radioatividade no paciente. A correção para a atenuação é importante especialmente quando quantificação de algum processo metabólico é necessária. Assim sendo, têm sido desenvolvidos sistemas capazes de corrigir a atenuação causada aos raios γ provenientes do interior dos pacientes através de estudos de transmissão.

Os métodos de transmissão baseados no uso de radionuclídeos incluem o uso sequencial ou simultâneo de fontes de radionuclídeos externas, tais como o Gadolínio 153 (^{153}Gd), o Tecnécio 99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), o Bário 133 (^{133}Ba), o Césio 139 (^{139}Cs), o Americio 241 (^{241}Am) ou o Tálcio 201 (^{201}Tl) [8]. Algumas configurações iniciais utilizam fontes não colimadas, pontuais ou planares, irradiando o detector oposto, não necessitando de movimento extra para além da rotação normal dos detectores para o estudo tomográfico. utilizando a própria câmara γ como detector [6, 9].

Configurações mais recentes são compostas por uma fonte linear fixa ao colimador com colimação convergente num sistema com 3 detectores, fontes lineares com colimação de buracos paralelos, fontes lineares múltiplas com colimação por buracos paralelos ou com fontes pontuais com colimação em cone (“fanbeam”) ou com desvio, e utilizando fontes com colimação assimétrica em cone com energia suficiente para penetrar os septos de um colimador de buracos paralelos, Figura 4.

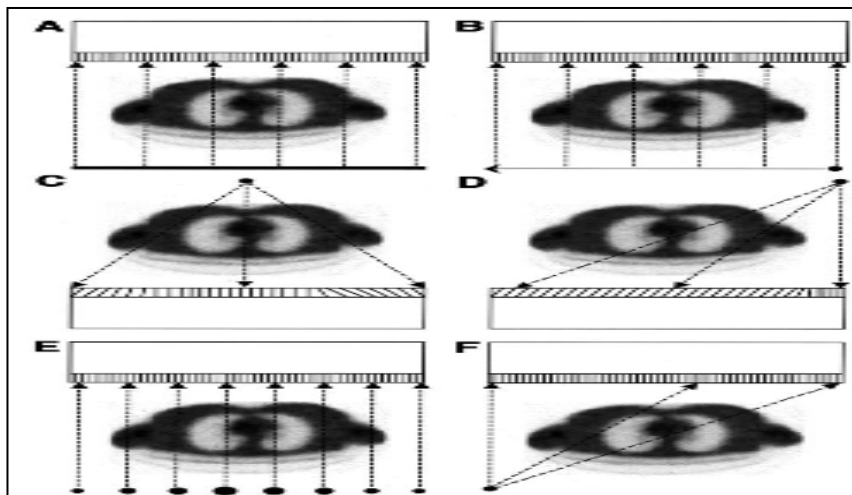


Figura 4 – Diferentes configurações de métodos de transmissão por fontes de radionucléidos: A) fonte planar; B) fonte linear; C) fonte fixa com colimação convergente; D) fonte linear ou pontual com colimação em cone assimétrica; E) fontes lineares múltiplas em que o tamanho da fonte é proporcional à atividade relativa da fonte; F) fonte pontual e penetração septal da colimação paralela (adaptado de [8]).

2.2. Tomografia por Emissão de Positrões

A Tomografia por Emissão de Positrões começou por ser desenvolvida em investigação para estudos cerebrais em 1951 [10]. A partir de meados dos anos 80 começou a ser utilizada para avaliação de viabilidade miocárdica e apenas a partir dos anos 90 começa a ter um maior impacto clínico, especialmente em oncologia.

A instrumentação utilizada tem sofrido bastantes alterações. Os primeiros sistemas eram constituídos por anéis simples com múltiplos detectores, gerando imagens de apenas uma fina secção do doente, tendo um tamanho reduzido pois eram utilizados para estudos cerebrais. Mais tarde, foram desenvolvidos sistemas de anéis múltiplos, com 3 a 8 anéis de detectores, possuindo septos entre os planos tomográficos (sistemas bidimensionais) e tendo diâmetro suficiente para aquisição de imagens de corpo inteiro. Atualmente, os sistemas PET possuem cerca de 32 anéis de detectores, com a capacidade de criar uma secção tomográfica para cada anel e uma secção adicional entre os anéis, para um total de 63 imagens tomográficas adquiridas simultaneamente. Estes possuem septos, para aquisições bidimensionais, com a possibilidade de os retraírem para aquisições tridimensionais, aumentando a sensibilidade do sistema.

A Tomografia por Emissão de Positrões de corpo inteiro com $[^{18}\text{F}]$ fluorodeoxyglucose, ($[^{18}\text{F}]$ FDG), é uma técnica que permite a identificação de alterações metabólicas em células neoplásicas e melhora a capacidade de detecção tumoral. Em técnicas convencionais o único critério para avaliação de gânglios linfáticos é o tamanho para a distinção entre maligno e benigno. Em $[^{18}\text{F}]$ FDG PET a avaliação faz-se pelo metabolismo celular.

A captação de $[^{18}\text{F}]$ FDG em tumores é proporcional à taxa metabólica das suas células viáveis, que têm um grande índice metabólico de glucose. A alta sensibilidade e o “high negative predictive value” do $[^{18}\text{F}]$ FDG fazem com que desempenhe um importante papel no estadiamento inicial e seguimento de doentes oncológicos.

Em Oncologia, o $[^{18}\text{F}]$ FDG PET tem indicações no diagnóstico, estadiamento e re-estadiamento de cancro do Pulmão, cancro Colo-rectal, Linfoma, Melanoma, cancro Gastroesofágico e tumores da Cabeça e Pescoço, e no estadiamento de cancro da Próstata, Mama, Óvário, Útero, entre outros.

Embora a molécula mais utilizada seja o FDG marcado com o Flúor 18, existem cada vez mais moléculas no mercado para estudo de várias doenças, processos funcionais, e outras em desenvolvimento. Como é o caso recente da introdução no mercado norte-americano do Amyvid, radiofármaco para estudo das placas senis – deposição extracelular de filamentos β -amilóide, um produto resultante da clivagem da proteína precursora amiloide. É possível avaliar a doença de Alzheimer mesmo antes de existir sintomatologia.

2.2.1. Instrumentação

A aquisição de imagens em PET é feita utilizando tomógrafos dedicados contendo múltiplos anéis de detectores, sendo estes constituídos por cristais de cintilação acoplados a PMTs. Este arranjo de detectores é disposto cilíndricamente de forma a aproveitar ao máximo o facto de, pela aniquilação, serem emitidos 2 fótons gama com direções diametralmente opostas. Ao serem detectados 2 fótons gama em proximidade temporal por 2 detectores em posições opostas, estes têm grande probabilidade de serem originários de uma única aniquilação. Esta detecção simultânea é chamada de coincidência. A detecção simultânea de dois fótons fornece informação sobre a localização em que a aniquilação se deu. Esta ocorreu num qualquer local numa linha entre os dois detectores, linha de resposta (*LOR-Line of response*). Os eventos em coincidência detectados pelos detectores constituem um conjunto de informação representando projeções da distribuição do radiofármaco emissor de positrões. Assim, em contraste à tomografia por emissão simples (SPECT), não é necessário o uso de colimadores físicos para a definição das linhas de resposta ao longo das quais a aniquilação ocorreu [11], Figura 5.

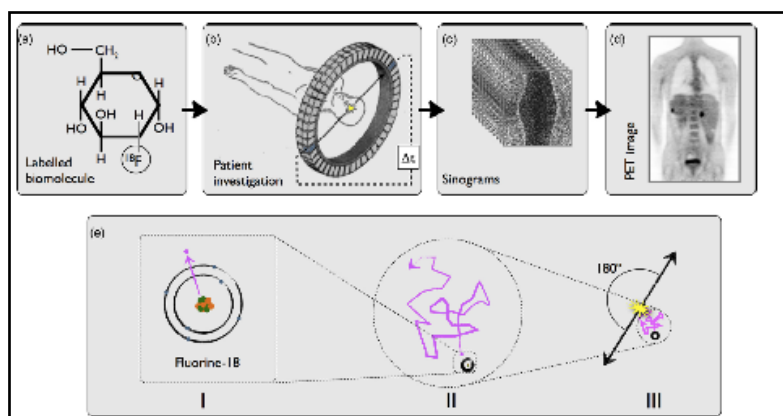


Figura 5 — a) molécula de FDG; b) esquema ilustrativo da detecção de sinal em imagens PET; c) sinograma gerado; d) formação de imagem; e) ilustração do decaimento radioativo e aniquilação, após a emissão de 1 positrão, este é aniquilado por 1 elétron, resultando em 2 fótons emitidos em direções diametralmente opostas (adaptado de [12]).

A instrumentação utilizada requer uma electrónica de alta performance para determinar se dois fótons detectados são produzidos no mesmo evento de aniquilação e, sendo assim, serem utilizados na formação da imagem de PET. Estes devem ter uma determinada gama de energia (aproximadamente 511 keV) e cada um dos fótons detectados deve ter um par que atinge e é detectado por um outro detector simultaneamente.

As componentes electrónicas que compõem o tomógrafo e interligam os diferentes PMTs ligados aos diferentes cristais, determinam se dois pulsos únicos detectados em cristais opostos estão num determinado intervalo de coincidência, tipicamente 6 a 12 nanosegundos. Este intervalo de coincidência varia com os diferentes tomógrafos existentes e têm em conta a performance dos seus circuitos electrónicos e o tipo de cristal detector utilizado [2, 13]. Devido à geometria dos detectores e atenuação fónica por dispersão ou por absorção, muitos dos eventos de aniquilação resultam em apenas um fóton de 511 keV a ser detectado pelo sistema. O princípio

da detecção em coincidência de eventos nos cristais permite ao sistema fazer uma colimação electrónica virtual. Contudo existem Tomógrafos com a capacidade física de colimação pelo uso de septos de tungsténio para colimação da detecção em coincidência.

Os eventos detectados podem ser eventos verdadeiros, eventos aleatórios ou eventos dispersos. Os eventos verdadeiros são aqueles cujo dois fótons de 511 keV de energia são detectados dentro de um determinado intervalo de tempo, não tendo sofrido qualquer tipo de interação antes de colidir com o cristal. Dependendo na energia fotónica e na distribuição da radioatividade, uma percentagem dos eventos emitidos irá interagir no corpo do paciente estudado, sendo totalmente absorvido ou deflectidos antes da sua detecção. Neste ultimo caso, a dispersão por efeito Compton ocorre e o fóton irá perder energia proporcionalmente ao ângulo entre a trajetória inicial e a trajetória final. A remoção de radiação dispersa das imagens de Medicina Nuclear é muito importante pois esta pode traduzir-se em erros muito importantes na quantificação em imagem. A forma de evitar a aceitação de eventos não coincidentes por radiação dispersa passa pela utilização de uma janela de energia muito restrita - a aceitação de fótons cuja energia é de 511 keV apenas. Para isso são necessário sistemas com uma grande resolução energética e uma pequena janela de fotopico, excluindo assim a maioria dos fótons dispersos [13]. Os eventos aleatórios dão-se quando dois fótons, originários de diferentes reações de aniquilação, atingem os cristais dentro da mesma janela de coincidência e são considerados como eventos coincidentes e verdadeiros. Utilizando detectores que permitem a utilização de detectores com janelas de coincidência mais pequenas ajuda a minimizar a influencia deste tipo de eventos.

2.2.1.1. Detectores

Os detectores utilizados em PET podem ser orgânicos, plásticos, líquidos ou inorgânicos. Embora materiais do tipo plástico e líquidos sejam largamente utilizados em dosimetria e medição de gases radioativos, respectivamente, os cintiladores inorgânicos são os utilizados em tomógrafos PET [14].

Os cintiladores inorgânicos dividem-se em dois tipos:

- Cintiladores Activados, tais como NaI:TI ou $\text{Lu}_2\text{SiO}_5\text{:Ce}$ [15];
- Cintiladores Auto-ativados, tais como $\text{Bi}_4\text{Ge}_3\text{O}_{12}$ (ou apenas BGO).

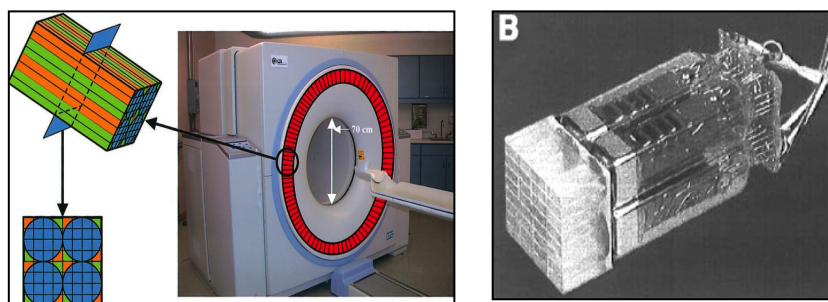


Figura 6 – Tomógrafo PET-CT exemplificando o arranjo de detectores em anel (a vermelho) e exemplo esquemático de 1 bloco detector com 8x8 cristais em ligação a 4 PMTs (A), (adaptado de [16]). Bloco detector (B) (adaptado de [13]).

A unidade básica dos detectores PET usados comercialmente é o bloco de cristais. A arquitetura em bloco permite um melhor arranjo posicional, que seria perdido se fossem utilizados elementos de cristais individuais, e com uma perda mínima na resolução posicional e estatística de cintilação. Isto é conseguido através da divisão do bloco detector em cristais pseudo-individuais [14], como demonstrado na Figura 6. Cada bloco detector está acoplado a 4 PMTs e estão dispostos em anel. A vantagem deste tipo de sistema de detecção em detrimento do uso de um único e grande cristal, é que cada detector no sistema em bloco atua como um sistema independente com a diminuição no tempo morto do sistema.

2.2.2. Formação de imagem em PET

O princípio básico da formação de imagens em PET, tem como base a detecção em coincidência de dois fótons por dois detectores diametralmente opostos. Um evento de coincidência requer que ambos os fótons provenientes da aniquilação de um positrão sejam detectados pelo sistema electrónico de uma câmara PET num intervalo de tempo na ordem dos nanossegundos, variável com o equipamento utilizado. Ocorrem eventos dispersos (“scatter”) se, pelo menos, um dos fótons do par emitido sofrer efeito Compton, pois este sofre uma mudança de direção.

Existem dois tipos de aquisição de imagens, aquisição em 2D e em 3D. Na aquisição em 2D, existem septos de Tungsténio, ou outro material, entre os planos de um detector, sendo assim possível colimar fótons coincidentes emitidos obliquamente, e é possível uma espécie de colimação electrónica devido ao princípio da coincidência. Numa aquisição 3D não existem septos e são detectadas todas as trajetórias possíveis de dois fótons coincidentes.

2.2.3. Correção para atenuação em PET

Os estudos PET são realizados em “objetos” caracterizados por uma distribuição não uniforme de coeficientes de atenuação sendo necessário implementar técnicas para corrigir factores de atenuação da radiação pelos órgãos e tecidos do doente. O mapa de atenuação representa a distribuição espacial de coeficientes de atenuação lineares de uma determinada região anatómica do doente que se está a estudar. O coeficiente de atenuação linear corresponde à fracção da intensidade de um qualquer feixe fotónico atenuado por unidade de espessura de um determinado objecto. O coeficiente de atenuação varia com a densidade electrónica do objecto e a energia do fóton incidente, quanto maior for a sua densidade electrónica, maior é o factor de atenuação e quanto maior for a energia do fóton incidente, menor é a probabilidade de este interagir com o meio [17]. Os efeitos da atenuação fotónica são maiores em estudos PET do que em estudos SPECT, principalmente em estruturas mais internas, pois os dois fótons emitidos são potencialmente atenuados e não apenas um [18]. Estes efeitos traduzem-se por não uniformidades nas imagens reconstruídas, as estruturas mais internas irão ter menos contagens que as mais externas, os contornos corporais apresentarão maior número de contagens porque os fótons emitidos tangencialmente ao corpo do doente terão menos probabilidade de serem atenuados. Um outro efeito observa-se nos pulmões, em que apresentam uma concentração aumentada de contagens, pois os fótons emitidos a partir do interior dos pulmões têm menor probabilidade atenuação que aqueles emitidos a partir de regiões circundantes [19].

Uma vez determinado, o mapa de atenuação pode ser utilizado para, na reconstrução das imagens tomográficas, corrigir erros relacionados com atenuação fotónica e radiação “scatter”. A correção de atenuação é essencial quando se pretende um estudo quantitativo; isto é, que o número de eventos, contagens observado seja linear e varie numa escala absoluta permitindo assim medir a concentração da atividade no tecido. Se a correcção não é feita o estudo resultante apresenta bastante ruído (devido à perda de eventos) e apenas pode ser interpretado qualitativamente [20]. Medidas quantitativas terão de ser efectuadas através de razões entre tecidos diferentes.

Com correcção para atenuação, é possível obter valores estandardizados acerca da concentração de radiofármaco num tumor (*SUV – Standard Uptake Value*), e assim caracterizar o grau de malignidade; uma melhor definição no tamanho, forma e localização de lesões; a intensidade de lesões de estruturas internas tornam-se comparáveis às das localizadas mais externamente; e os estudos para definição do mapa de atenuação em que se utiliza transmissão fotónica podem ser úteis na fusão de imagens e melhor localização de lesões. Contudo, se utilizadas fontes radioativas para correcção de atenuação haverá a um aumento considerável de tempo na aquisição de imagens, sendo este um aspecto muito importante em PET, pois o tempo perdido em estudos de transmissão poderia ser utilizado na aquisição de imagens de emissão, o movimento do doente durante o estudo de transmissão pode levar a artefactos na reconstrução das imagens.

Existem 2 métodos para determinação do mapa de atenuação – através de estudos sem transmissão – métodos estimados, e através de estudos de transmissão – métodos determinados [8].

Nos estudos sem transmissão, é assumido que o contorno corporal do doente pode ser determinado a partir do estudo de emissão, adoptando o algoritmo de reconstrução de imagem que dentro dos limites do corpo do doente existem coeficientes de

atenuação linear uniformes correspondendo aos da água ou tecidos moles [19]. Este tipo de análise será mais válido em estudos do cérebro, em que as densidades das estruturas que os compõem são mais uniformes que no restante corpo. A determinação do contorno corporal pode ser feito manualmente, diretamente pelo operador, delineando os contornos do objecto manualmente, e através da detecção automática de estruturas (segmentação de imagem).

Nos métodos determinados, com tomografia de transmissão, existe a emissão de radiação por fontes externas ao doente, para estudo dos mapas de atenuação. Os estudos de transmissão podem ser feitos por fontes radioativas, emissoras de positrões ou gama, ou por CT.

As fontes radioativas utilizadas no estudo de transmissão podem ser de Gálio 68 e/ou Germânio 68, que têm uma semivida de 68 minutos e 270.8 dias respectivamente, e são emissores de positrões, ou, mais recentemente, Césio 137, emissor gama, com uma semivida de 30.17 anos e fotões de 622 keV [20, 21]. Estas fontes radioativas são semelhantes a uma vara com o comprimento igual à largura do campo de visão que ao rodarem à volta do doente possibilitam a obtenção do seu mapa de atenuação.

Com fontes emissoras de positrões, a aquisição é feita em modo de coincidência entre o detector adjacente ao evento de aniquilação e o detector oposto: ou seja, um fotão é necessário para a informação de transmissão (absorção pelo corpo do doente) e o outro fotão do par de aniquilação é necessário para definir uma linha de resposta [22]. Com este método, o bloco de detectores mais próximo da fonte recebe um maior fluxo de fotões, existindo um grande tempo morto entre as coincidências detectadas. Esta limitação pode ser atenuada fazendo com que apenas os eventos colineares com a localização conhecida da fonte sejam aceites. Sendo assim a radiação dispersa é reduzida nas medições de transmissão e é possível fazer uma separação entre radiação proveniente das fontes de transmissão e do doente, sendo possível estudos de transmissão após injeção do doente.

Com as fontes de Césio 137, utilizam-se LOR's semelhantes, medindo a atenuação dos seus fotões em detectores na posição oposta à da fonte, sendo necessário conhecimento preciso da posição da fonte e sua colimação. O maior problema associado a estas fontes é o facto de os coeficientes de [20] atenuação dos fotões de energia com 662 keV de energia do Césio 137 serem diferentes dos coeficientes dos radionuclídeos emissores de positrões. Deste modo, torna-se necessário a correcção do mapa de atenuação gerado com as fontes de Césio 137, podendo ser feito através do ajustamento dos factores de atenuação medidos aos da energia de 511 keV, ou através da segmentação da imagem de transmissão, inserindo-se os coeficientes de atenuação estandardizados para os diferentes tecidos.

Considerando atividades iguais, as fontes de $^{68}\text{Ga}/^{68}\text{Ge}$ são caracterizadas por taxas de contagens menores que as fontes de ^{137}Cs , porque a aquisição em modo de coincidência resulta numa rejeição de cerca de 95% dos fotões emitidos, assim como a perda de contagens nos detectores mais próximos da fonte [13]. O tempo necessário para a determinação de imagens de transmissão fontes radioativas depende do tipo e atividade destas. De um modo geral, a duração da aquisição de tomogramas de transmissão tem uma duração de 2 a 3 minutos [8, 13, 21]. Esta duração deve-se, em grande parte à segmentação da transmissão. Com a segmentação da informação de transmissão, consegue-se reduzir o ruído, proveniente do estudo de transmissão, que apenas seria reduzido com uma aquisição mais demorada, cerca de 10 minutos [8]. Segmentação de imagem é aplicada para delinear as diferentes regiões anatómicas no mapa de atenuação. Os coeficientes previamente conhecidos para estas estruturas podem ser, então aplicados com o objectivo de minimizar o ruído no mapa de atenuação.

2.2.3.1. Time of Flight

A introdução de materiais cintiladores mais rápidos com um alto poder de paragem dos fotões incidentes na construção de novos aparelhos, levou a que haja um maior interesse no “time-of-flight”, TOF (tempo de voo) [23].

Todos os fotões viajam à velocidade da luz, c , sendo assim, um dos fotões resultantes do processo de aniquilação irá chegar ao detector com um atraso de $2\Delta/c$, onde Δ é a distância do local onde se deu o processo de aniquilação ao eixo do scanner [12]. Os aparelhos com cintiladores e electrónica rápidos são capazes de medir esta diferença de tempo dentro de uma certa resolução [23]. . Em sistemas convencionais existem probabilidades iguais na detecção de eventos ao longo de uma LOR . Em sistemas com TOF, a diferença na chegada dos fotões aos detectores é utilizada na criação de uma probabilidade de distribuição localizando o evento

detectado a uma distância Δ do eixo do scanner. Esta informação pode ser incorporada posteriormente nos algoritmos de reconstrução [12, 23].

Um aumento no rácio entre sinal e ruído é proporcional a $\sqrt{D/\Delta d}$, onde D é o diâmetro do paciente e Δd a incerteza da localização do local onde se deu a aniquilação, Figura 7.

2.2.1. Sistemas híbridos

Com o objectivo de melhorar a correlação dos diferentes tipos de imagens médicas, têm sido desenvolvidos sistemas que integram imagem por rx, estudos de transmissão, e imagem por radionuclídeos, estudo de emissão. Estes sistemas são chamados de Sistemas Híbridos e combinam um sistema SPECT ou PET com um sistema de Tomografia Computorizada (CT, acrónimo inglês para Tomografia Axial Computorizada) utilizando a mesma cama de aquisição, o mesmo computador de controlo e a mesma estrutura ("gantry"), de forma a que os diferentes tipos de informação sejam adquiridos sequencialmente sem remover o paciente do sistema. Assim, são obtidas imagens anatómicas e funcionais com o doente na mesma posição e durante o mesmo procedimento, o que simplifica a reconstrução, o registo e a fusão das imagens.

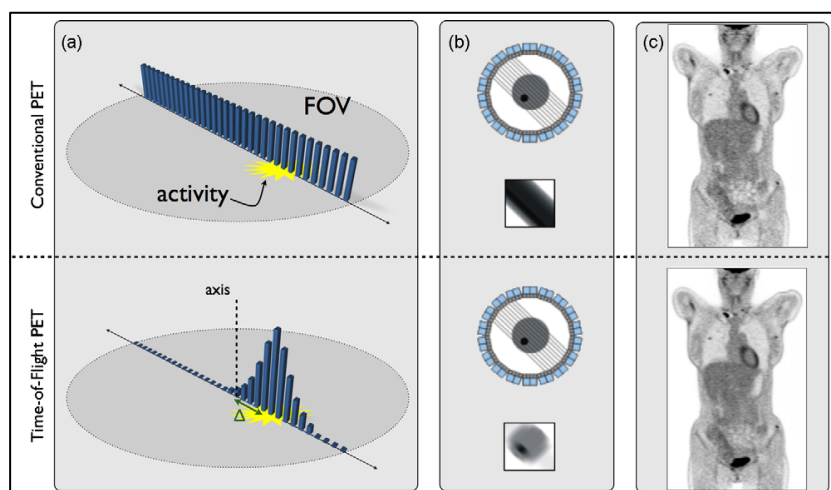


Figura 7 – Esquema das diferenças entre sistemas PET convencionais e sistemas PET com TOF. Em sistemas convencionais existem probabilidades iguais na detecção de eventos ao longo de uma LOR. Em sistemas com TOF, a diferença na chegada dos fótons aos detectores é utilizada na criação de uma probabilidade de distribuição localizando o evento detectado a uma distância Δ do eixo do scanner (a). A distribuição de probabilidades e informações sobre a resolução temporal do scanner poder ser incorporado na reconstrução das imagens (b) (adaptado de [12]).

As imagens por radionuclídeos e de transmissão possibilitam uma melhor interpretação das imagens obtidas na diferenciação de alterações patológicas, a obtenção de um mapa de coeficientes de atenuação específico, obtenção de um mapa para correcção de atenuação fotónica, de erros induzidos por radiação dispersa e outros efeitos físicos [24]. Contudo, o custo associado, as modificações necessárias nas instalações, movimentação do paciente e artefactos provocados por metais são as suas maiores desvantagens [6].

Em sistemas SPECT-CT, estes sistemas possuem, normalmente 2 detectores, com um eixo rotativo do tipo "slip-ring", possuindo uma ampola de raios x de baixa potência e os detectores do CT montados opostamente à ampola de raios x. Comparativamente aos sistemas CT dedicados, têm menos cortes, possuindo em média entre 1 a 4 linhas de detectores, são mais lentos, levando cerca de 5 minutos a percorrer a área equivalente ao campo de visão axial do sistema SPECT (aproximadamente 20 segundos por corte). Embora as imagens produzidas tenham menor qualidade que as geradas pelos sistemas dedicados, são largamente superiores que as obtidas por métodos de transmissão por radionuclídeos [6]. Recentemente os sistemas desenvolvidos apresentam CT helicoidais multicorte com um número cada vez maior de linhas de detectores, aproximando-se da qualidade de um sistema dedicado. A Figura 8 diz respeito a um sistema SPECT-CT recente equipada com um CT de 16 linhas de detectores.



Figura 8 – Sistema SPECT-CT *Discovery NM/CT 670*, GE Healthcare®, equipada com um CT de 16 linhas de detectores.

O primeiro sistema PET-CT surgiu em 1998 e foi precedido por apenas um outro tipo de imagem híbrida, um sistema SPECT-CT. Este primeiro sistema híbrido PET-CT possuía um CT de apenas 1 corte, com tomógrafo PET com anel parcial rotativo de cristais BGO. Hoje em dia, os sistemas PET-CT existentes no mercado possuem CT helicoidal multicorte, oferecendo a possibilidade de estudos cardíacos (angiográficos), enquanto que os sistemas mais antigos, mais vocacionados para a oncologia, possuíam até 4 cortes e não permitiam estudos mais exigentes como os estudos angiográficos [12].

O uso de PET-CT em Planeamento para Radioterapia permite o estudo da atividade metabólica para uma melhor definição da área a tratar por Radioterapia, minimizando a dose de radiação induzida a tecidos circundantes e normais, Figura 9.



Figura 9 – Modificações implementadas num sistema PET-CT para planeamento de Radioterapia e Gating Respiratório - aquisição de imagem sincronizada com respiração para visualização dos movimentos do tumor ao longo do tempo levando a uma irradiação mais precisa do tumor.

Capítulo 3

3. Reconstrução de Imagem Tomográfica

A palavra tomografia deriva da palavra grega *tomos* que significa corte e pode ser definida como sendo um meio para “cortar” um objecto em vários planos imagiológicos (cortes) – transaxial, coronal e sagital. O propósito da reconstrução de imagem tomográfica é conseguir uma imagem seccional a partir da informação adquirida pelo aparelho utilizado, scanner ou tomógrafo.

O termo Tomografia por Emissão (TE) ou Tomografia por Emissão Computorizada refere-se a um conjunto de técnicas de imagem médica, Tomografia por Emissão de Positrões e Tomografia por Emissão Simples (SPECT – acrónimo vulgarmente utilizado do inglês *Single Photon Emission Tomography*). A Tomografia por Emissão combina técnicas de imagem de Medicina Nuclear convencionais com métodos para reconstrução de imagem a partir de projecções. A TE é chamada de imagem funcional de forma a distinguir-se de outro tipo de técnicas tais como a CT, que estuda fundamentalmente a anatomia.

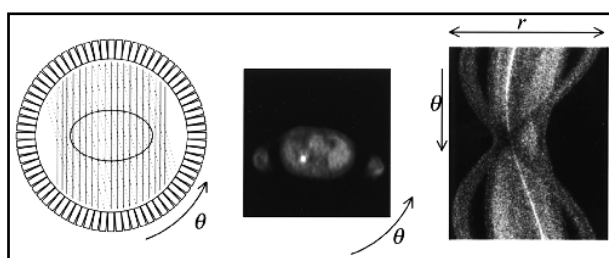


Figura 10 – Esquema exemplificativo da formação de projecções a partir de pares de coincidência, à esquerda e o sinograma correspondente à direita. É possível a identificação da lesão mais intensa na imagem transaxial (ao meio) no sinograma como ligeiramente afastada do centro e os braços do paciente, com raios maiores nos ângulos iniciais e finais (adaptado de [19]).

Uma imagem planar obtida por uma câmara gama, numa determinada angulação, é uma distribuição 3D projetada num plano 2D, não existe nenhuma informação acerca da profundidade a que se deu a desintegração que deu origem ao fóton incidente, e há interferência de estruturas sobrepostas no plano do detector. Uma vez que apenas 1 projecção não é suficiente para determinar a distribuição que deu origem à imagem obtida, pois existe um número infinito de distribuições que poderiam dar origem à mesma projecção, em SPECT, o detector ou detectores adquirirão imagens em torno do paciente, com uma órbita de 180° ou 360°, com um certo espaço angular. A informação recolhida nestas projecções em torno do paciente é usada para a reconstrução de imagens tomográficas e consequente obtenção da distribuição da atividade num paciente.

Em PET, após o decaimento dos átomos emissores de positrões, existe a emissão de 2 fótons diametralmente opostos de 511 keV de energia cada, para o Flúor 18. Este par de fótons irá atravessar o corpo do doente e interagir com os detectores que circundam o corpo do doente. Se não existirem fenómenos que possam alterar a sua trajetória, estes irão interagir com um par de detectores diametralmente opostos, e o sistema electrónico irá considerá-los como eventos coincidentes e, embora o sistema não saiba o local exato da formação dos dois fótons, este encontra-se num ponto qualquer ao longo de uma linha entre os dois detectores (Line Of Response – LOR). Chama-se sinograma a uma matriz contendo todos os pares de fótons detectados ao longo de cada raio possível num

plano. Numa aquisição 2D, este contém informação medida em planos perpendiculares ao corpo do doente, enquanto que em aquisições 3D contém informação adicional de planos oblíquos. No final de uma aquisição PET, para cada par de detectores existe um número limitado de eventos coincidentes que foram registados. De forma a transformar em imagem a distribuição da radioatividade dentro do doente, a partir dos eventos coincidentes registados ao longo do conjunto de detectores, é necessário a aplicação de um algoritmo de reconstrução de imagem. O resultado será uma imagem digital do doente, em que o valor de cada pixel é proporcional à densidade da atividade no doente na sua área correspondente [25].

3.1. Sinograma

No estudo tomográficos é possível reorganizar a informação adquirida numa representação gráfica em que o eixo horizontal representa as projeções e em que o ângulo da projeção está representado no eixo vertical, produzindo um padrão em forma sinusoide. A representação dos dados adquiridos num sinograma tem benefícios em termos de processamento dos dados adquiridos, reconstrução de imagem e técnicas de correção.

Em PET, cada par de detectores define uma possível trajetória de emissão, e são registados o número de eventos em que cada par de detectores detecta uma coincidência. Para um sistema com n detectores, existem $n^2/2$ formas para emparelhamento dos detectores. A informação recolhida é armazenada sob a forma de um sinograma. Sendo assim, em PET, um sinograma é um grupo de ângulos, uma matriz em que a primeira linha de pixels representa o ângulo de LORs verticais, as linhas do sinograma com uma posição intermédia representam as LORs horizontais e a última linha do sinograma representa as LORs a quase 180° das iniciais, Figura 10 [19]. Em PET, o sinograma é também útil na inspeção do estado dos detectores, uma linha diagonal sem contagens, indica falhas num único detector, enquanto que uma banda diagonal sem contagens indica falha num bloco de detectores.

Em SPECT, o sinograma corresponde a uma imagem 2D em que o eixo horizontal representa a localização das contagens, eventos detectados, no detector, e o eixo vertical corresponde à posição angular do detector [26], Figura 11.

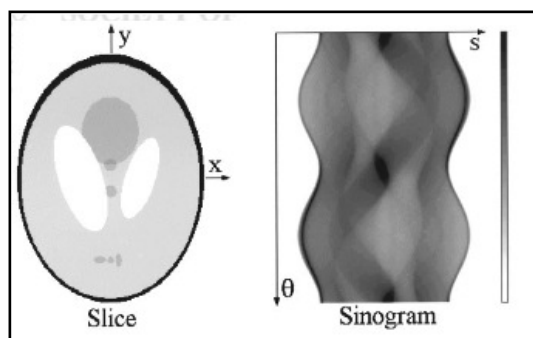


Figura 11 — À esquerda, fantoma Shepp-Logan e o sinograma correspondente, à direita, com 256 pixels por linha e 256 ângulos igualmente espaçados entre 0° e 359° .

3.2. Algoritmos de reconstrução de imagem

Com SPECT e PET pretende-se estudar a distribuição 3D de radioatividade num doente ou objecto. Para isso são utilizados detectores externos (colimador e detector) para recolher informação acerca da distribuição da radioatividade em torno do objecto de estudo, e assim formar projeções em diferentes angulações em torno do objecto. Em PET são utilizadas a detecção em coincidência e a colimação electrónica para aquisição de informação para posterior reconstrução de imagem.

Definindo $g(s, \theta)$ como o número de cintilações detectadas em qualquer local s ao longo do detector quando o detector está na posição angular θ , e a quantidade $f(x,y)$ como o número de fótons estimado emitidos em qualquer ponto (x,y) do corte transversal no campo de visão, a função g é a projeção de f no cristal, determinada pelo colimador. $g(s, \theta)$ é a soma das cintilações detectadas num determinado espaço de tempo no ponto s quando o detector está no ângulo θ [26], como mostra a Figura 12. No final do processo de aquisição, cada ponto do detector contém o número de cintilações ou contagens detectados para cada posição angular. Estes dados são guardados sobre a forma de sinograma. Um sinograma é uma imagem 2D, em que o seu eixo horizontal representa a localização dos eventos detectados no detector, o seu eixo vertical corresponde à posição angular do detector.

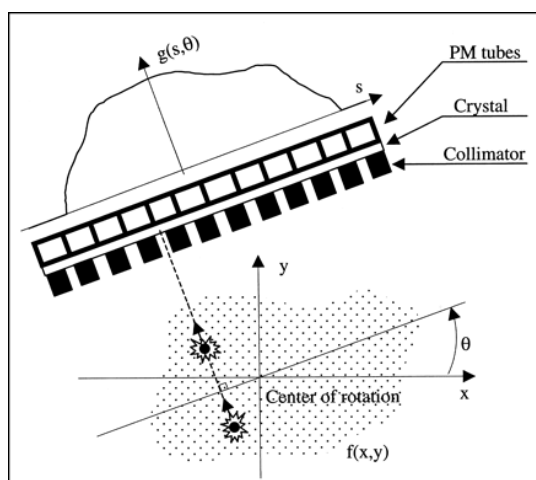


Figura 12 — Princípio da aquisição tomográfica e considerações geométricas. Em cada ângulo, a informação obtida é a projeção da distribuição da radioatividade no detector. Embora se saiba qual a direção do fóton incidente, não é possível determinar a distância entre detector e local de emissão do fóton (adaptado de [26]).

3.2.1. Retroprojeção Filtrada

O algoritmo de reconstrução de imagem tomográfica mais comum em Medicina Nuclear é a Retroprojeção Filtrada (FBP-acrônimo do inglês “*Filtered Back Projection*”).

Para implementar a Retroprojeção Filtrada é necessário obter a transformada de Fourier 1D para cada projeção, filtrar a transformação resultante com um filtro rampa (juntamente com um filtro suavizante), e computar a transformada inversa de Fourier da projeção filtrada e retroprojectar os dados para cada posição angular [27, 28].

Este foi o primeiro algoritmo de reconstrução de imagem a ser utilizado e é baseado em frequências espaciais e, de acordo com o termo retroprojeção, a informação - as contagens em cada pixel, adquiridas em cada projeção é, depois, distribuída continuamente ao longo do plano (x,y) , em cada ângulo na nova matriz obtida com a aplicação da Transformada de Fourier e em seguida é aplicado um filtro, este pode ser um filtro Rampa. Assim a retroprojeção representa a soma de todas as rectas que passam por um determinado ponto. As novas projeções filtradas são obtidas pela aplicação da Inversão da Transformada de Fourier. Depois de se repetir este processo a um grande número de projeções angulares, os elementos com a maior taxa de contagens terão o maior número de contagens, mas, infelizmente, elementos sem contagens também receberão algumas contagens. A sobreposição de toda a informação retroprojectada, origina uma imagem aproximada da distribuição real da radioatividade no doente, exemplificado na Figura 13.

Embora este algoritmo seja de fácil e rápida execução, produz imagens com um elevado grau de esborratamento, com ruído e artefactos radiais (em estrela) e áreas frias, efeito tipo poço, como resultado da introdução de valores negativos em zonas próximas a focos de atividade muito intensos, o que torna a sua análise muito mais complicada [29] [13, 20, 30]. A frequência refere-se a mudanças no número de contagens de pixel para pixel, como no caso dos finos detalhes e contornos na imagem. Os artefactos radiais, tipo estrela, devem-se ao número limitado de projeções que são adquiridas. Este efeito é anulado pela utilização de um filtro rampa. O filtro rampa é um filtro passa-alto, aumentando o detalhe da imagem. Uma vez que o ruído nas imagem é também uma componente de

frequências alta, este será também magnificado. Para limitar este efeito um filtro passa-baixo é utilizado para reduzir o ruído na imagem reconstruída. Estes aumentam a relação sinal/ruído, perdendo-se contraste e resolução na imagem.

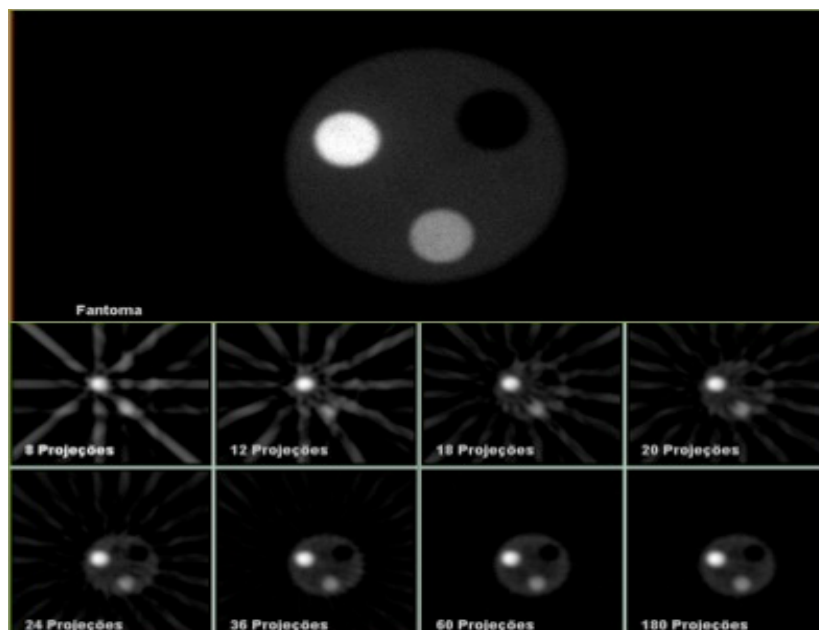


Figura 13 – Imagens transaxiais de um Fantoma NEMA obtidas por Retroprojeção Filtrada após 8, 12, 18, 20, 24, 36 e 180 projeções.

3.2.1. Filtragem

Existem vários tipos de filtros para tratamento/processamento de imagem. Existem filtros passa-baixo, em que as frequências mais altas são eliminadas, filtros passa-alto em que as frequências mais baixas são eliminadas, e filtros passa-banda em que apenas frequências dentro de determinado intervalo são mantidas. O ruído em Medicina Nuclear tem como componente predominante as frequências altas [5], sendo a maioria dos filtros utilizados filtros passa-baixo. Os filtros passa-baixo são caracterizados por 2 parâmetros – a frequência de corte (“cut-off frequency”) e Ordem (ou “Power”). A frequência de corte define o valor acima do qual as frequências são eliminadas, a função filtro é zero para todas as frequências acima deste valor. Quanto menor for a frequência de corte, mais suavizada será a imagem final havendo perdas em termos de resolução e contraste. Com frequências de corte mais altas, a imagem terá melhor resolução e possuirá detalhes mais finos.

3.2.1.1. Filtro Hanning

O filtro Hanning é um filtro passa-baixo, sendo um dos filtros mais utilizado em Medicina Nuclear. Este é caracterizado apenas pela frequência de corte e é definido por

$$H = (f) = \begin{cases} 0.50 + 0.50 \cos\left(\frac{\pi f}{f_m}\right), & 0 \leq |f| \leq f_m \\ 0, & \text{otherwise} \end{cases} \quad (1)$$

em que f se refere às frequências espaciais na imagem e f_m a frequência de corte. A frequência de corte pode ser definida em ciclos/cm ou ciclos/pixel. Este filtro está definido para ser zero em todas as frequências maiores que a frequência de corte, removendo-as completamente da imagem. Apesar de ser eficaz na remoção do ruído na imagem, suavizando fortemente a imagem, tem a desvantagem de não preservar o detalhe na imagem, exemplificado na Figura 14.

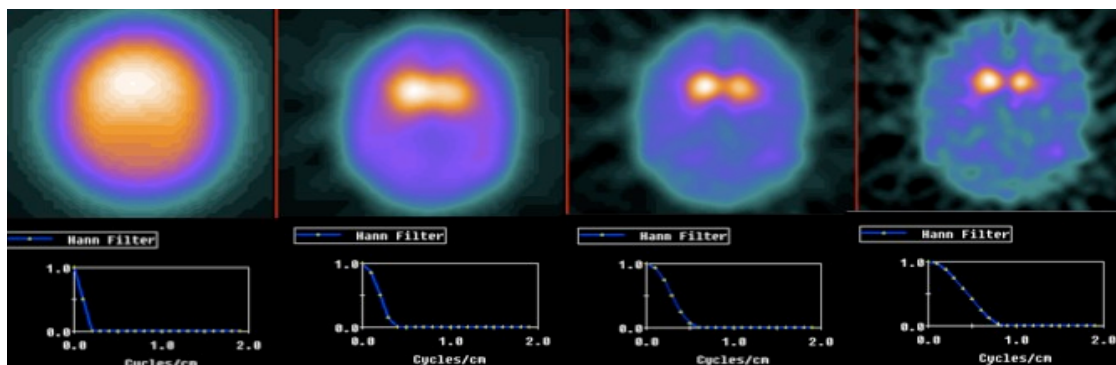


Figura 14 - Tomografia cerebral com 123I-Datscan reconstruída com filtro Hanning e frequência de corte 0.2, 0.4, 0.6, 0.9 ciclos/cm respectivamente. Verifica-se uma suavização intensa para frequências de corte mais baixas, aumentado o detalhe na imagem à medida que a frequência de corte aumenta.

3.2.1.2. Filtro Butterworth

O filtro Butterworth é um filtro passa-baixo extremamente versátil e largamente utilizado em Medicina Nuclear. Este é definido por 2 parâmetros a Frequência Crítica e a Ordem [5, 31]. No caso do filtro Butterworth, o primeiro parâmetro é chamado de frequência crítica e não de corte porque este o valor a partir do qual a função tende para zero e não define como zero todos os valores acima dele. Este filtro nunca atinge o valor 0, apenas se aproxima deste valor. Na figura 15 é possível avaliar o efeito deste filtro aplicado com diferentes frequências críticas. A frequência crítica pode ser definida em ciclos/cm ou ciclos/pixel.

A equação que define o filtro é a seguinte [5]:

$$w(f) = \frac{1}{\sqrt{1 + \left(\frac{f}{f_c}\right)^p}} \quad (2)$$

onde f se refere às frequências espaciais da imagem, f_c a frequência crítica e p o factor “power”. Em alguns equipamento comerciais para processamento de imagem médicas, este ultimo parâmetro é definido como ordem, sendo este 2 vezes o valor de p .

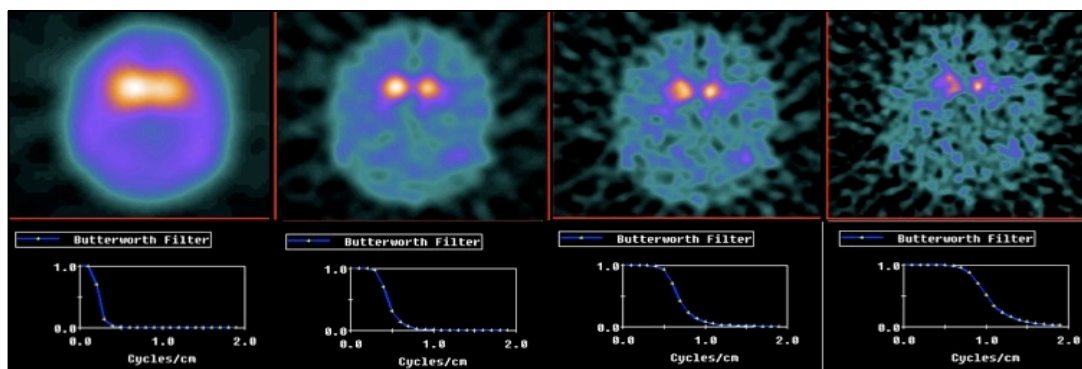


Figura 15 – Tomografia cerebral com 123I-Datscan reconstruída com filtro Butterworth e frequência crítica de 0.2, 0.4, 0.6, 0.9 ciclos/cm respectivamente. Verifica-se uma suavização intensa para frequências de corte mais baixas, aumentado o detalhe na imagem à medida que a frequência de corte aumenta.

3.2.1.3. Filtro Hamming

Este é também um filtro passa-baixo com grande poder de suavização. Tem apenas um parâmetro que o define, a frequência de corte. A sua definição matemática é a seguinte

$$H(f) = \begin{cases} 0.54 + 0.46 \cos\left(\frac{\pi f}{f_m}\right), & 0 \leq |f| \leq f_m \\ 0, & \text{otherwise} \end{cases} \quad (3)$$

em que f são as frequências espaciais da imagem e f_m a frequência de corte. A única diferença do filtro Hanning está na amplitude da frequência de corte.

3.2.1.3.1. Filtro Shepp-Logan

O filtro Shepp-Logan é um filtro passa-baixo. Ao contrário dos filtros anteriormente descritos, tem um poder menor de suavização de imagem, originando imagens com melhor contraste e resolução. O parâmetro que o define é também a frequência de corte, sendo a sua representação matemática a seguinte[31]:

$$S(f) = \frac{2f_m}{[\pi(\sin|f| \pi / 2f_m)]} \quad (4)$$

3.3. Métodos Iterativos

O princípio dos métodos iterativos é a procura de uma solução através de sucessivas estimativas. É uma alternativa aos métodos analíticos e são baseados em métodos estatísticos. São feitas séries de estimativas de imagens. Faz a comparação das projeções prospectivas dessas imagens com as projeções obtidas e refina as suas estimativas até à obtenção de um resultado satisfatório, Figura 16 [26, 27]. Estes métodos de reconstrução de imagem podem ser aplicadas de igual forma quer em SPECT quer em PET.

Os algoritmos iterativos são baseados em tentativas de maximizar ou minimizar uma função alvo determinada por estes, através de vários processos analíticos, iterações. A maior vantagem deste tipo de algoritmos é a possibilidade de incorporar, à priori, informação acerca de factores físicos na reconstrução das imagens, tais como informação acerca da atenuação sofrida pelos fótons emitidos, correções de coincidências acidentais e scatter, janela de coincidência e variações na resolução espacial dos detectores [13, 25, 27, 32]. Em contrapartida, a inclusão de todos estes parâmetros leva à necessidade de plataformas informáticas mais robustas e um maior tempo de processamento.

Um algoritmo de reconstrução iterativo consiste em três componentes, um modelo de informação que descreve a informação e artefactos de aquisição, uma função objectiva que quantifica a concordância entre a imagem estimada e a informação obtida, e um algoritmo de optimização que determina a próxima estimativa de imagem baseada na estimativa primária [27]. A informação num algoritmo iterativo pode ser modelada por $p=C\lambda$, onde p é um vector contendo a informação obtida, o sinograma, λ um vector contendo os valores de cada voxel da imagem a ser reconstruída, e c um sistema de matrizes que define a projecção avançada [32].

O sistema de matrizes retém a informação de como a imagem das projeções é formada. O espaço da imagem é mapeada para o espaço das projeções através do sistema de matrizes, que descreve a probabilidade de detecção de um fóton emitido de um pixel j e medido num determinado local da projecção [28]. O sistema de matrizes pode ser estruturado de forma a que tenha em conta as características dos detectores e sistema de imagem e de todo o processo físico envolvido.

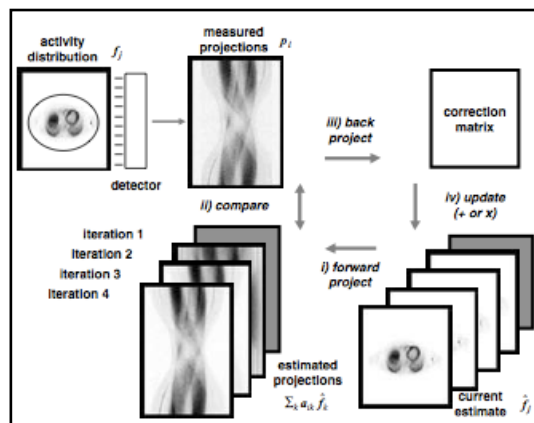


Figura 16 – Esquema geral de um algoritmo de reconstrução iterativo. Tendo como partida uma determinada distribuição de radioatividade, projecções estimadas são construídas através de projecção avançada. Estas são comparadas com as projecções medidas e uma matriz de correcção é construída por retro-projecção. A estimativa de reconstrução é actualizada quer por soma quer por multiplicação e torna-se o ponto de partida para a próxima iteração (adaptado de [32]).

Um dos algoritmos mais utilizados é o “Expectation Maximization Algorithm” [33] e é baseado em aproximações estatísticas. Este algoritmo tem sofrido bastantes alterações e têm-se desenvolvido técnicas que o têm como base. Um dos algoritmos desenvolvidos a partir do EM foi o Maximum-Likelihood Expectation Maximization (ML-EM) que maximiza a probabilidade de Poisson de qualquer distribuição da densidade de radioatividade no objecto sob estudo poder dar origem à informação recolhida [32, 34]. Utilizando o modelo de Poisson a probabilidade de adquirir a distribuição de contagens na projecção que foi medida, P , dado uma distribuição estimada de atividade no objecto, f , pode ser representada pelo produto das probabilidades para pixéis individuais de projecção [32].

Existe a tentativa de gerar uma reconstrução de uma distribuição de radioatividade, cuja emissão dará origem a um conjunto de projecções quase similares ao conjunto medido pelos detectores. No conjunto de todas as possíveis, que representam uma potencial distribuição da radioatividade, o conjunto tendo a maior probabilidade é a estimativa com a probabilidade máxima (maximum-likelihood) de corresponder ao objecto original [13]. Durante cada iteração, a imagem obtida é atualizada através de factores multiplicativos tendo em conta as projecções originais e as novas estimativas. Diz-se que o algoritmo convergiu para uma solução quando as diferenças entre as diversas iterações é mínima.

Uma vez que o elevado número de iterações necessário (não havendo consenso na literatura) leva a morosos tempos de processamento e de convergência, foram desenvolvidos métodos para aumentar a rapidez de processamento e o tempo de convergência. O método mais utilizado é o Método dos Subconjuntos Ordenados (Ordered Subsets) aplicado ao algoritmo Expectation-Maximization (OSEM), apresentado por *Hudson et Larkin* [25, 35], em 1994. Este método processa a informação obtida em blocos, conjuntos, dentro de cada iteração de forma a aumentarem a rapidez de convergência por um factor proporcional ao número de blocos. Este aumento da rapidez é obtido através da atualização da função alvo, dentro de cada iteração, por um número de vezes igual ao número de subconjuntos.

Capítulo 4

4. Segmentação de Imagem

A segmentação de imagem em Imagiologia Médica é importante para a identificação automática de estruturas e lesões, quantificação e visualização de volume, correcção para a atenuação, estudo anatómico e planeamento de tratamento [36, 37]. As imagens em Medicina Nuclear apresentam uma resolução espacial e uma taxa sinal/ruído baixos, e são afectadas severamente pela radiação dispersa, atenuação fotonica, efeito de volume parcial e movimentação dos pacientes [36] tornando os processos de segmentação de imagem mais difícil que em outras técnicas como a TAC ou Ressonância Magnética. Tem um papel crucial na extração de informação e atributos da imagem. O seu principal objectivo é a partição da imagem em áreas ou regiões de interesse, classificadas segundo um determinado critério ou para obtenção de informações/parâmetros biológicos e/ou moleculares relevantes para o estudo em questão. Esta pode ser feita através da identificação de todos os pixéis ou voxéis que pertencem a uma região ou estrutura de interesse [38].

A segmentação tem grande utilidade no planeamento de áreas a irradiar em Radioterapia. Uma vez que, por vezes, as alterações metabólicas precedem as alterações anatómicas, a combinação de imagem metabólica com imagem estrutural trouxe vantagens na correcta delineação dos tecidos a irradiar em Radioterapia - Volume Tumoral Biológico (BTV — Biologic Tumor Volume). Uma melhor definição metabólica da área tumoral permite reduzir a variabilidade inter-observador, aumentar a dose efetiva no tecido tumoral alvo e preservar os tecidos circundantes, exemplificado na Figura 17.

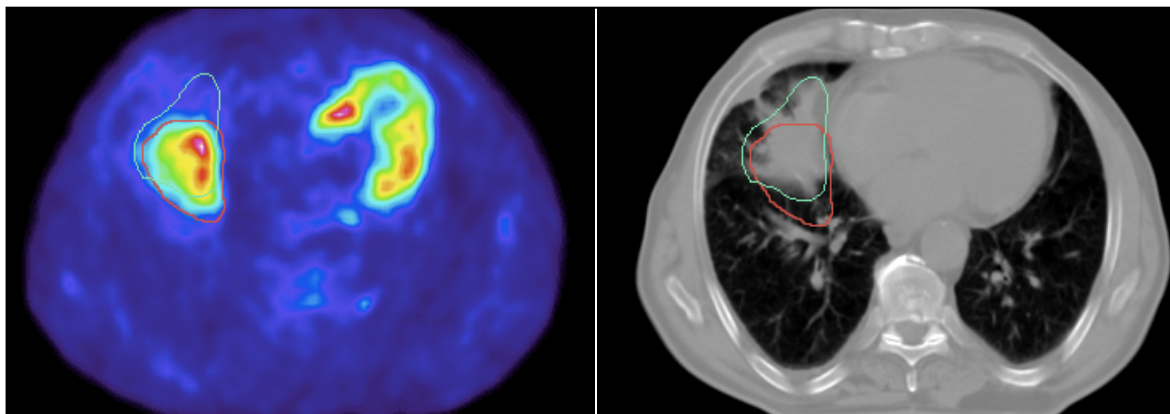


Figura 17 - Imagem transaxial do tórax com 18F-FDG e PET, à esquerda, e por CT, à direita. Exemplo da delineação da área a irradiar em Radioterapia por PET, linha vermelha, e por CT, linha verde.

4.1. Limiarização (Thresholding)

A limiarização ou *thresholding* é uma técnica simples e de fácil implementação para segmentação de imagem, que faz com uma imagem de cinzentos se torne numa imagem binária [36, 37, 39].

Esta técnica segmenta imagens através da criação de uma partição binária das intensidades da imagem [36]. Este processo é feito interactivamente ou automaticamente baseado na percepção visual do operador. Faz-se mapeando a imagem pixel a pixel como objecto ou fundo (“background”), se o valor de intensidade de nível de cinzento é maior ou menor que um determinado valor pré-escolhido, T , determinado consoante a imagem em questão, existindo várias possibilidades para atribuir valores a esta variável. A forma mais simples de atuação com este algoritmo de thresholding é através da criação de um valor estático: cada valor de cinzento menor que um determinado valor T fica com o valor zero na imagem final e qualquer outro valor fica com o valor de 1 na imagem final.

O thresholding de uma imagem pode ser definida como uma operação que soluciona uma função T na forma de

$$T = T[x, y, p(x, y), f(x, y)] \quad (5)$$

onde $f(x, y)$ é o nível de cinzento num determinado pixel e $p(x, y)$ determina uma determinada característica nesse ponto.

Diz-se que o thresholding é global quando a imagem a segmentar tem um histograma bimodal, sendo possível extrair um objecto do fundo da imagem pela comparação dos valores da imagem com valor de limiar T .

Uma imagem limiarizada $g(x, y)$ é definida por

$$g(x, y) = \begin{cases} 1 & \text{if } f(x, y) > T \\ 0 & \text{if } f(x, y) \leq T \end{cases} \quad (6)$$

obtendo-se uma imagem em que os pixéis com intensidades maiores que o valor T pertencem a uma região de interesse, enquanto que os pixéis com valores menores que T pertencem ao fundo da imagem [40-42].

Em imagens com histogramas multimodais, o thresholding global não produz resultados satisfatórios. Se o fundo da imagem não é constante e o contraste dos objetos varia ao longo da imagem, os resultados obtidos apenas serão satisfatórios para algumas partes da imagem. Quando a imagem é dividida em várias sub-regiões e é determinado um valor de threshold para cada região, esta operação é chamada de thresholding local [40-42] e pode ser conseguida pela divisão de imagens em subimagens e calculando o valor de T para cada uma, ou pela análise das intensidades vizinhas de cada pixel.

O método proposto por Otsu [43] é um método de thresholding global para determinação do valor de T ideal. Seleciona o valor de T que minimiza a variância intra-classe dos pixéis “pretos” e “brancos”, que resulta no melhor agrupamento dos grupos de pixéis pertencentes ao objeto de interesse e aos pixéis de fundo (background) [44]. Este baseia-se no histograma normalizado da imagem

como uma função densidade de probabilidade discreta, $p_r(r_q) = \frac{n_q}{n}$, $q = 0, 1, 2, \dots, L-1$, onde n é o número total de pixéis

na imagem, n_q é o número de pixéis que tem intensidade r_q e L é o número total de possíveis níveis de intensidade na imagem. O método de Otsu escolhe o *threshod* de valor k (tal que k é um nível de intensidade onde $C_0 = [0, 1, \dots, k-1]$ e

$C_1 = [k, k+1, \dots, L-1]$) que maximiza a variância entre classes σ_B^2 [45]. Este é definido como

$\sigma_B^2 = \omega_0 (\mu_0 - \mu_T)^2 + \omega_1 (\mu_1 - \mu_T)^2$, onde

$$\omega_0 = \sum_{q=0}^{k-1} p_q(r_q),$$

$$\omega_1 = \sum_{q=k}^{L-1} p_q(r_q),$$

$$\begin{aligned}\mu_0 &= \sum_{q=0}^{k-1} qP_q(r_q) / \omega_0 , \\ \mu_0 &= \sum_{q=k}^{L-1} qP_q(r_q) / \omega_1 \\ \text{e } \mu_r &= \sum_{q=0}^{L-1} qP_q(r_q) .\end{aligned}\tag{7}$$

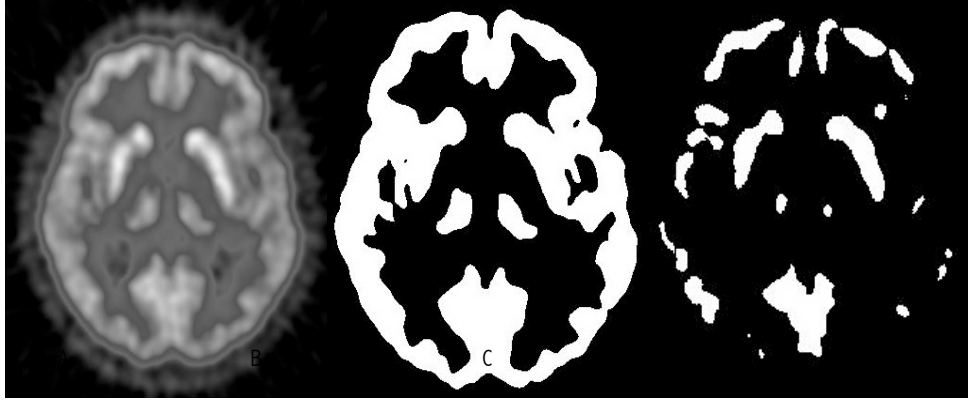


Figura 18 – Aplicação do método de Otsu (Matlab®), imagem central, e método thresholding iterativo, imagem à direita, para segmentação da substância cinzenta numa imagem de PET com ^{18}F -FDG, imagem à esquerda.

Ridler e Calvard [46] desenvolveram um algoritmo de thresholding iterativo em que uma estimativa inicial do valor de T é feita, como por exemplo o valor de intensidade médio. Os pixels acima e abaixo desse valor são atribuídos às classes “brancas” e “pretas” respectivamente. O valor de T é re-estimado como a média das duas classes [40, 45, 47, 48]. A Figura 18 mostra o resultado da aplicação do método de Otsu e método iterativo numa imagem de PET cerebral com ^{18}F -FDG.

A limiarização é o método de segmentação mais utilizada em PET para planeamento de radioterapia [49]. Em PET, os voxels são convertidos em SUVs. Na segmentação de lesões tumorais, na escolha do limiar, podem ser definidos valores de percentagem em torno do valor de SUV máximo na imagem, na ordem dos 40 a 50% [50]. Contudo, estudos mais recentes mostram que o valor ideal de SUV a utilizar é dependente do volume da lesão, não existindo nenhum método validado para escolha deste valor [51, 52] e o seu valor é influenciado por diversos factores (atividade injetada, peso do doente, metabolismo e instrumentação, entre outros). De forma a ultrapassar as limitações impostas por um valor de threshold fixo, escolhido *à priori*, alguns autores implementaram métodos para a escolha do valor de threshold de acordo com a razão sinal/fundo (signal to background ratio - SBR). Esta técnica requer métodos de calibração que são aplicadas para quantificação dos volumes tumorais. Através de um fantoma corporal composto por uma cavidade elíptica preenchida com água, contendo suspensas esferas de tamanhos variados e preenchidas com atividades na ordem do SBR observado em estudos clínicos, são derivados os parâmetros para implementação de um algoritmo adaptativo para escolha do valor de threshold. O valor de SBR medido e o valor de threshold resultante são ajustados utilizando uma função inversa ($T = a + b \times 1/SB$) para produzir valores de regressão e permitir estimar o melhor valor de T independentemente de qualquer informação prévia sobre as características do tumor e sua localização [49, 53].

4.2. Crescimento de regiões

A segmentação através do crescimento de regiões é feita pelo particionamento da imagem em regiões conexas agrupando pixels vizinhos com intensidades semelhantes. O processo tem início num conjunto de pixels chamados de sementes e a partir destas “sementes” crescem regiões através da anexação de pixels vizinhos aos pixels “sementes”, com características semelhantes. A anexação pode ser feita tendo em conta as cores ou o nível de intensidade dos pixels [37, 40, 42].

É seleccionado um pixel ou conjunto de pixels pertencente ao objecto de interesse. Esta seleção pode ser feita por um operador ou automaticamente. Os pixels vizinhos são examinados um a um e adicionados à região crescente, se estes são suficientes semelhantes, terminando este processo quando não for possível adicionar mais pixels e o objecto é representado por todos os pixels que foram adicionados durante o processo de crescimento. O grau de semelhança entre os pixels de uma região pode ser calculado a partir da diferença entre o valor de intensidade do pixel e o valor de intensidade média de uma região. Se a diferença for menor que um determinado valor o pixel é incluído na região, se não, é definido como pixel de contorno da região [42]. O resultado deste tipo de segmentação depende do critério utilizado na escolha dos pixels pertencente às regiões - critério de homogeneidade. Uma má escolha originará regiões fundidas com outras não pertencentes ao objecto de interesse.

Uma vantagem do crescimento de regiões passa pela capacidade de segmentar corretamente regiões numa imagem com propriedades iguais e espacialmente separadas.

4.3. Clustering

Os métodos de análise classificatória, ou clustering, são métodos não supervisionados, caracterizados pela não existência pré-definida de classes ou modelos para os atributos numa imagem. Este é um método não supervisionado de classificação de pixels em grupos ou “clusters” [54, 55], pois não é necessário nenhuma classificação prévia dos pixels da imagem, sendo esta conseguida a partir da informação existente na imagem. Os algoritmos de clustering dividem a informação em grupos naturais, clusters, e os elementos no mesmo grupo são semelhantes entre si, partilhando algumas propriedades. “Clustering” define a tarefa de agrupar pixels de acordo com alguma característica, “clusters” ou grupos, de forma a que os pixels nesses “clusters” sejam mais semelhantes que os objetos noutros “clusters”..

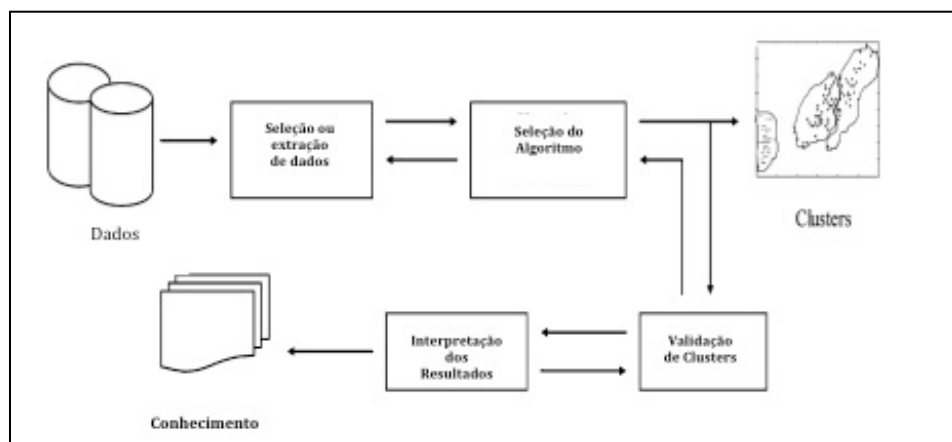


Figura 19 - Diagrama ilustrativo do método de clustering, (adaptado de [56])

A contrário da limiarização, que apenas pode ser aplicada a imagens com níveis de cinzento ou a uma única banda de uma imagem multi-banda, as técnicas de segmentação de imagem por clustering podem ser aplicadas a imagens multi-banda, tais como imagens de cores [37]. A segmentação através desta técnica é feita pela definição de atributos na imagem, denominado espaço de atributos, onde cada ponto na imagem é representado por um vector de atributos. Atributo é o nome dado a uma medida feita na imagem, como o tamanho de objetos, desvio padrão do valor de intensidade de cada pixel, componentes de um sistema de cor, entre outros.

Dado um vector de N medições descrevendo cada pixel ou uma região numa imagem, a existência de similaridade dos vectores de medição e a sua aglomeração no espaço estudado implica similaridade dos pixéis ou regiões correspondentes. Desta forma, a aglomeração pode ser um indicador de similaridade de regiões de imagem e pode ser utilizado em segmentação. Xu e Wunsch [56] resumem as várias fases do processo de clustering, demonstradas na Figura 19. Numa primeira fase são escolhidos atributos mais importantes para o problema em causa e/ou a estrutura de clustering presente nos dados. Uma boa escolha de atributos pode permitir uma computação mais eficaz e rápida e uma melhor apresentação da estrutura dos clusters existentes para simplificação dos processos subsequentes.

A escolha do algoritmo a utilizar é um ponto muito importante nestas técnicas. Uma vez que não é conhecido um algoritmo universal que consiga bons resultados para todas as situações, o problema em questão deve ser estudado para que seja feita uma escolha eficaz dos atributos a extrair e os resultados esperados antes de se fazer a escolha do algoritmo. Deve ser também escolhida a medida de similaridade e a função objectivo que define o critério de clustering. Após a aplicação do algoritmo de clustering feita a avaliação da qualidade dos clusters obtidos. Esta avaliação será, de preferência, objectiva de forma a que possa responder a questões tais como quantos clusters ocultos existem nos dados, se existe artefactos na escolha dos clusters ou se têm algum significado. Existem 3 categorias de critérios de teste – índices externos, internos e relativos. Estes são definidos em 3 tipos de estruturas de clustering – hierárquico, individual ou particional. Como último passo no processo de clustering, está a obtenção de informação a partir dos dados iniciais para resolução do problema inicial.

Existem 2 grandes grupos de métodos por clustering, os métodos hierárquicos e os métodos não-hierárquicos ou por partição. Nos métodos hierárquicos o agrupamento em classes faz-se por etapas, em que a partir de um determinado número de subgrupos são efetuadas fusões de subgrupos considerados mais semelhantes, reduzindo essa fusão em uma unidade o número de subgrupos. Os métodos hierárquicos são divididos em métodos aglomerativos e métodos divisivos.

Nos métodos divisivos toda a informação na imagem é vista como um grande grupo, sendo depois esta dividida em grupos menores até que esta divisão termina com um grupo ou cluster por cada padrão ou conjunto de elementos com um alto grau de similaridade. Nos métodos aglomerativos, cada ponto na imagem é visto como um cluster, sendo estes fundidos sucessivamente até que exista um número menor de cluster com elementos com uma boa similaridade entre si.

Nos métodos não hierárquicos é fixado inicialmente o número k de classes que se pretende obter e faz-se uma classificação dos n indivíduos em k classes ou determinam-se o número de “sementes” a partir das quais são constituídas as classes. Como resultados final, pretende-se que as classes criadas sejam o mais internamente homogêneas e externamente homogêneas.

Em Medicina Nuclear, os métodos de clustering têm sido largamente utilizados [57-63], quer no processamento e extração de características da imagens, quer na determinação do mapa de atenuação para correção da atenuação.

4.4. k-means (k-médias)

O algoritmo de clustering k -means é um método de clustering por partição desenvolvido por Mc Queen, em 1967. Este classifica ou agrupa n pixéis na imagem baseado em atributos ou características em k números de grupos, clusters, atribuindo cada pixel na imagem ao cluster cujo valor médio está mais perto de si, normalmente distância Euclidiana. O número de partições, classes ou grupos na imagem é definido inicialmente e os centros dos clusters são escolhidos aleatoriamente. Cada pixel na imagem é atribuído ao cluster mais próximo. Os centros dos clusters são novamente estimados, tendo em conta a média dos seus valores e um novo centróide é

calculado, ponto cujas coordenadas são obtidas através do cálculo da média das coordenadas de cada um dos pontos de amostras atribuídos aos clusters. Este processo é repetido até que haja convergência ou até que não ocorra nenhuma alteração significativa no centro do cluster. Cada valor é atribuído a um determinado cluster no qual a sua probabilidade de ocorrência seja maior. O agrupamento é feito através da minimização da soma dos quadrados das distâncias euclidianas entre os pixels da imagem e o centro do cluster [54, 64]. Ou seja, a partição da informação numa imagem é feita de forma a que os objetos dentro do mesmo cluster permaneçam tão próximos quanto possível entre si, mas o mais longe possível de objetos pertencentes a outros clusters [65].

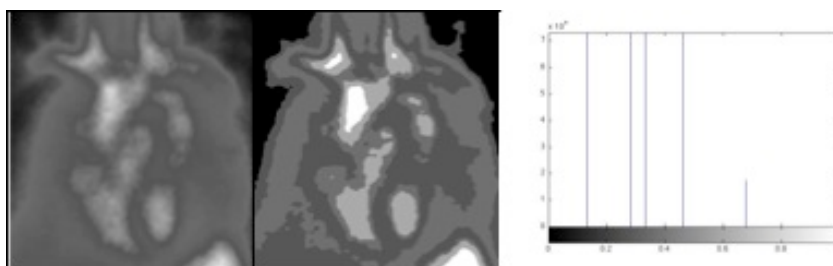


Figura 20 – Exemplo da aplicação do algoritmo k means (à direita) a uma angiografia por radionuclídeos em equilíbrio (à esquerda), com 5 clusters, e valores dos centros dos clusters no gráfico apresentado. É notória a distinção das câmaras cardíacas e grandes vasos do restante background.

Resumidamente, os passos a seguir na execução do algoritmo k-means são os seguintes [65, 66]:

1. Escolher o número de clusters, k , e medida de distância a utilizar;
2. Escolher k pontos iniciais utilizados como estimativas iniciais dos centróides;
3. Associar cada entidade ao centróide mais próximo;
4. Recalcular os novos k centróides;
5. Repetir os passos 3 e 4 até que os centróides não se alterem ou até que o nenhum ponto na imagem não mude de cluster.

As vantagens do k-means são a sua fácil implementação e rápida convergência. O facto de ter como parâmetro de entrada o numero de clusters apresenta-se como desvantagem pois os resultados são dependentes da posição dos centróides iniciais. A Figura 20 exemplifica a aplicação desta técnica numa imagem de angiografia por radionuclídeos.

4.5. Clustering por partição fuzzy

Em segmentação de imagem, análise, reconhecimento e outros níveis de processamento de imagem, a incerteza é um factor chave que leva a resultados desfavoráveis com os algoritmos utilizados. Os métodos tradicionais de clustering geram partições em que cada individuo pertence apenas a um cluster – *hard clustering*. Os métodos de clustering fuzzy (nebulosa) dilatam esta noção para permitir associar um individuo/ponto/característica com todos os clusters utilizando uma função de pertinência.

Os algoritmos de *fuzzy clustering* surgiram como aplicação da definição de conjuntos difusos em 1965, por Zadeh [67] como explicação matemática para a representação de imprecisão no dia-a-dia. As partições resultantes destes algoritmos fazem corresponder uma entidade a um *cluster* com um grau de pertença no intervalo $[0,1]$, onde um maior valor indica uma maior pertença. Quanto mais próximo estiver uma entidade de um protótipo de um cluster, maior será o seu grau de pertença a esse cluster.

O algoritmo de clustering Fuzzy c-means (FCM) é o algoritmo mais utilizado dentro dos métodos fuzzy. É um método de clustering não supervisionado, com aplicações na análise de características, clustering e design de classificadores. É utilizado para análise com base na distância a vários pontos de informação de entrada. Os clusters são formados de acordo com a distância entre os

dados e os centros dos clusters são criados para cada cluster — os dados são agrupados em n clusters, estando os dados relacionados com cada cluster e estando classificados com graus de pertença a cada cluster formado de acordo com a sua distância a este [65]. Num algoritmo *fuzzy*, é selecionada uma partição inicial dos N objetos em k clusters através da seleção da matriz U de associação $N \times K$. Um elemento u_{ij} da matriz U representa o grau de pertença do objecto x_i ao cluster c_j , tipicamente, $u_{ij} \in [0,1]$. Utilizando U , é encontrado o valor de uma função de critério fuzzy associada com a partição correspondente. Os clusters são reorganizados para reduzir o valor desta função de critério e U é recalculado. Este passo é repetido até que os valores de entrada em U não mudem significativamente [68].

Este algoritmo tem as mesmas desvantagens que o método k -means — necessidade de definição inicial do número de clusters e a inicialização do algoritmo na dificuldade de identificação das partições iniciais. É também sensível à presença de ruído na imagem [37, 56].

4.6. Modelos deformáveis

A segmentação de órgãos ou estruturas pode ser conseguida através da incorporação, a priori, de conhecimento de características do objecto em estudo, tais como a forma e orientação utilizando modelos deformáveis, também conhecidos como modelos de contorno ativo ou *snakes* [37, 38].

Kass et al [69] apresentaram o primeiro modelo deformável, chamado de Snakes, como um contorno ativo reagindo às características da imagem. Na prática, o utilizador inicia o modelo perto da região de interesse e permite que ele se deforme de acordo com as estruturas da imagem.

A sua habilidade para gerar curvas ou superfícies paramétricas a partir da imagem e a incorporação de suavização, tornando-os menos sensíveis ao ruído e falsos bordos são as maiores vantagens dos modelos deformáveis. A necessidade de interação manual para iniciar o modelo e escolher os parâmetros apropriados é a sua maior limitação [37].

As *snakes* são um contorno de continuidade cuja elasticidade dilata e engloba uma área de interesse na imagem. São curvas ou superfícies definidas no domínio de uma imagem, que se podem mover sob a influência de forças internas, definidas dentro da própria curva ou superfície, e forças externas, determinadas pelas características da imagem [70]. É possível controlar a *snake* através duma função energia. Esta função está dividida em 3 partes, energia interna e externa e restrições impostas. A energia interna compreende uma força elástica e uma curvatura. A curvatura tende a suavizar o contorno gerado e a elasticidade faz com que o contorno se enrugue em torno das estruturas de interesse. A energia externa depende de pontos de interesse na imagem - contornos, linhas ou pontos. As restrições são um termo opcional na função energia das *snakes* e permite interação com esta pela definição de zonas de atração e repulsão assim como outros parâmetros definidos pelo utilizador [64, 71]. Pela imposição que as fronteiras a extrair sejam suavizadas, e incorporando outras informações prévias sobre a forma do objeto, as *snakes* oferecem robustez para com o ruído na imagem, falhas nos contornos das estruturas e permitem a integração dos elementos de um contorno numa descrição matemática consistente e coerente. Uma vez que este método são implementados no continuum, a representação dos contornos apurados pode ter uma precisão subpixel, importante em aplicações médicas.

Existem dois tipos de modelos deformáveis, dependendo na representação adoptada para o contorno segmentado - paramétricos e os geométricos [70, 72, 73]

Os modelos deformáveis paramétricos, chamados de *snakes* ou modelos de contornos ativos, representam curvas e superfícies explicitamente na sua forma paramétrica durante a deformação. Esta representação permite a interação direta com o modelo e pode levar a uma representação compacta para implementação em tempo real. Os modelos deformáveis geométricos controlam mudanças topológicas naturalmente, são baseados na teoria da evolução das curvas e no método level set, e representam curvas e superfícies implicitamente como um conjunto de níveis de uma função escalar de dimensão superior. São representados como conjuntos de níveis, level sets, de funções de distância 2D que evoluem de acordo com uma formulação Euleriana.

Capítulo 5

5. Quantificação

O leque variado de moléculas marcadas com isótopos radioativos utilizadas em Medicina Nuclear permitem estudar e explorar vários processos bioquímicos, fisiológicos e farmacológicos. Cada radiofármaco é caracterizado por um determinado comportamento no corpo humano e a quantificação deste seu comportamento é muito importante. São necessários algoritmos de reconstrução de imagem combinados com modelação farmacocinética para obter imagens paramétricas ou quantitativas de um determinado processo.

Em Tomografia por Emissão, PET e SPECT, existem 3 categorias de quantificação. Comparação relativa de valores de captação entre órgãos de interesse e regiões de fundo/background; determinação da concentração em termos absolutos, Bq/cm³ ou Bq/ml; e através da obtenção de informação metabólica a partir da modelação farmacocinética de radiofármacos associada a estudos dinâmicos.

5.1. Quantificação de imagens planares

Apesar da grande evolução que as técnicas de imagem tomográficas, como o SPECT ou PET, a quantificação em imagens planares continua a ser utilizada. Os métodos de quantificação em imagens planares derivam do uso da média geométrica de vistas opostas [74].

A média geométrica é calculada após a obtenção de imagens anteriores e posteriores ao órgão de interesse. Não é necessária informação acerca da profundidade a que o órgão está desde que se aplique uma correcção para a atenuação dos raios gama.

A utilização de vistas conjugadas é o método mais utilizado para a obtenção de quantificação de órgãos ou tumores, em Medicina Nuclear. No uso das vistas conjugadas são utilizadas 2 imagens, que podem ser em projecção posterior e anterior, utilizando-se depois a média geométrica em termos de contagens, a partir dessas projecções. Assim, a média geométrica pode ser definida por $M = \sqrt{I_A \times I_P}$, onde I_A é o número de contagens numa determinada região de interesse em projecção anterior, e I_P é o número de contagens numa determinada região de interesse em projecção posterior.

Para além da média geométrica, é possível obter percentagens funcionais relativamente a um todo. Como é caso dos estudos renais com DMSA (Ácido Dimercaptosuccínico), em que é possível determinar quanto é que cada rim contribui para a função renal total (Figura 21).

A partir da aquisição de uma imagem planar estática de uma dose de um determinado radiofármaco com atividade conhecida é possível relacionar esta com imagens obtidas após administração dessa mesma dose a um doente. É o caso da Cintigrafia da Tireoide, em que é feita uma imagem da seringa pré injeção e pós injeção e da glândula tiroidea. Após a definição de regiões de interesse em torno da tireoide, região de fundo e torno das seringas cheia e vazias, é calculado o índice de captação tiroidea, corrigido para o decaimento radioativo (Figura 21).

Através de estudos dinâmicos sequenciais é possível obter informação do comportamento de uma determinada molécula ao longo do tempo. Como é o exemplo dos estudos dinâmicos funcionais renais. São utilizados radiofármacos que são excretados rapidamente pelos rins, via tubular ou por filtração glomerular (ou ambos). Após a sua administração endovenosa é possível traçar

curvas de atividade ao longo do tempo e assim estudar o funcionamento dos rins, exemplificado na Figura 25. É possível avaliar em termos de funcionamento e drenagem (presença de obstrução).

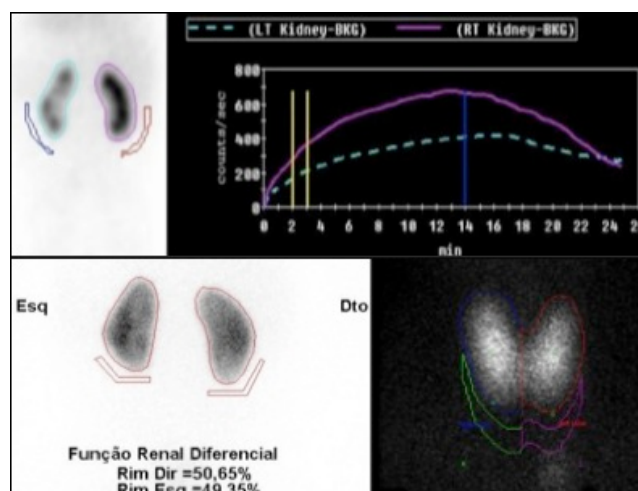


Figura 21 – Estudo dinâmico renal (imagem superior), Cintigrafia renal com ^{99m}Tc -DMSA e obtenção da função renal diferencial (imagem inferior esquerda), Cintigrafia da Tireoide com Técnico 99m (imagem inferior direita).

5.2. Quantificação em SPECT

Estudos tomográficos em Medicina Nuclear, como o SPECT e PET, permitem, teoricamente, a quantificação de radioatividade num determinado volume de tecido em unidades absolutas como Bq/cm^3 . A acuidade da quantificação é afectada por vários factores como dispersão fotónica, atenuação e efeito de volume parcial [75]. Não existe nenhuma norma estandardizada para quantificação absoluta em SPECT, por esse motivo as imagens obtidas por esta técnica não fornecem concentrações de radiofármacos por unidade de área. O processo de formação de imagem por esta técnica está sujeito a imensos factores degradantes e fontes de erro. Para que as imagens possam traduzir unidades absolutas da distribuição de um radiofármaco é necessário corrigir todos esses factores e proceder à calibração instrumentação utilizada.

5.2.1. Fontes de erro em SPECT

O objectivo de uma reconstrução tomográfica é a representação da distribuição 3D da atividade que melhor traduz a informação obtida a partir das projecções 2D adquiridas. Se a informação adquirida inicialmente sofrer algum tipo de artefacto, como atenuação fotónica ou informação derivada de radiação dispersa, as imagens reconstruídas não irão traduzir uma representação correta da distribuição do radiofármaco no objecto de estudo, o doente. De seguida serão abordados algumas das fontes de erro em SPECT.

5.2.1.1. Atenuação Fotónica

Após o momento em que se dá a libertação de energia sob a forma de um fóton gama a partir do núcleo de um átomo instável, este fica sujeito a várias interações com o meio envolvente. Interações estas que podem fazer com que este nunca chegue a interagir com o cristal e contribuir para a formação final da imagem. As interações são a foto-absorção, Efeito Compton, Dispersão de Rayleigh e Produção de Pares.

A probabilidade de cada uma das possíveis interações dos fótons com o meio envolvente no objecto de estudo acontecer pode ser descrita através dos coeficientes de atenuação diferencial. A soma de todos os coeficientes diferenciais descreve a probabilidade para qualquer tipo de alteração – Coeficiente de Atenuação Linear [76, 77].

A atenuação fotónica depende da energia do fóton emitido, da composição (Z) e densidade do objecto. Quando a energia de um fóton é transferida para um electrão pertencente ao átomo, com o qual interage, dá-se um fenómeno de foto-absorção. Se a energia do fóton incidente for suficiente, o electrão atingido irá libertar-se do átomo adquirindo uma energia cinética igual à do fóton menos a energia de ligação do electrão ao átomo. Algumas vezes a radiação característica transfere a sua energia para um electrão das orbitais exteriores, que é ejectado. Esse electrão livre é denominado electrão de Auger e tal como os fotoelectrões irá interagir com o material, contribuindo para os efeitos biológicos da radiação eletromagnética ionizante – Efeito Fotoeléctrico. Como factores decisivos para a ocorrência deste tipo de fenómenos está o número atómico do objecto e a energia do fóton incidente. Quanto maior o número atómico de um material que um fóton atravessa, maior a probabilidade de este interagir com os átomos desse material. Por outro lado, energias do fóton mais altas nem sempre refletem mais eventos registados pelo cristal e assim uma maior estatística na formação da imagem (pela baixa atenuação sofrida). Os fótons podem não interagir com o cristal devido à sua alta energia.

Na reconstrução de imagens tomográficas SPECT podem ser aplicados métodos de correção para compensar a perda de informação pela atenuação sofrida pelos fótons emitidos.

Um dos métodos mais utilizados em SPECT, e largamente disponível em sistemas comerciais, é o método de Chang [78]. Este é um método de pós-processamento aplicado às imagens reconstruídas em SPECT, aplicado especialmente em estudos cerebrais. É baseado na multiplicação da imagem reconstruída por um fator de correcção supondo que o meio atenuador é uniforme, do centro para a periferia. A imagem é multiplicada pelo factor $e^{\mu x}$, onde μ é o coeficiente de atenuação e x é a distância percorrida pelos fótons dentro do objecto em estudo até serem detectados. Uma vez que o cérebro humano tem estruturas com coeficientes de atenuação não muito variáveis, este método é válido e de fácil implementação em estudos cerebrais. A área em que este é algoritmo é aplicado pode ser limitado por thresholding. É escolhido um valor de thresholding a partir do qual é traçada uma região de interesse na região segmentada. A correção é feita apenas para essa estrutura segmentada, descartando o resto da imagem, considerada fundo. A escolha do valor de threshold faz-se por tentativas, sendo este validado visualmente pelo operador.

Através de métodos de transmissão, por CT, pode ser determinado um mapa de coeficientes de atenuação do doente, especialmente quando as zonas a estudar são compostas por coeficientes de atenuação heterogéneos. Esta informação pode ser incorporada nos métodos de reconstrução de imagem para correção para a atenuação sofrida pelos fótons emitidos de regiões mais profundas do doente. Uma vez que as imagens em CT são um conjunto de coeficientes de atenuação, é possível extrapolar um mapa de coeficientes de atenuação para a energia dos fótons dos radioisótopos utilizados. Quando são utilizadas fontes radioativas para determinação dos mapas de atenuação, é necessário a aquisição de imagens de transmissão com o doente dentro do campo de visão e imagens de transmissão com o campo de visão vazio ("Blank Scan"). Estudando pixel a pixel as diferenças entre os dois estudos, podem ser determinados os coeficientes de atenuação do doente estudado.

5.2.1.2. Dispersão Fotónica

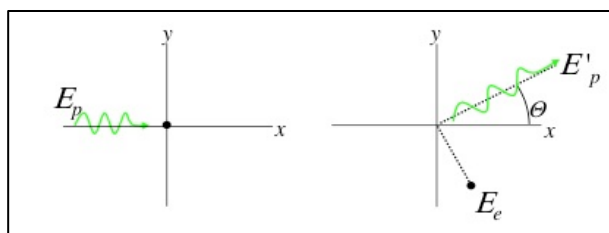


Figura 22 – Efeito Compton exemplificado: O fóton interage com um dos electrões de valência fracamente ligados do átomo, que passa a ser livre - electrão de Compton. O fóton incidente perde energia para o electrão e muda de direção. A energia depende do ângulo de desvio e é mínima para 180° ("backscatter").

Na base da formação de imagem em Medicina Nuclear está a capacidade de os aparelhos utilizados, câmaras gama, transformarem a informação recolhida em algo mensurável. Na capacidade de transformarem um impulso luminoso gerado pela incidência de um fóton num cristal, num impulso eléctrico. Impulso esse que reflete as características do fóton que lhe deu origem, nomeadamente as suas características energéticas.

Os fótons emitidos num doente podem sofrer várias interações até interagirem o cristal, podem mudar de direção por efeito Compton [76, 77], efeito responsável por este efeito de “*scattering*”, dispersão em SPECT devido à gama energética dos isótopos utilizados [75], exemplificado na Figura 22.

A resolução energética e espacial finita dos sistemas utilizados permitem a aceitação de uma pequena fração de fótons gama que sofreram efeito Compton. Mesmo que o fóton incidente no cristal não sofra qualquer tipo de interação com a matéria envolvente haverá sempre erros associados à instrumentação utilizada e que serão magnificados pelas variações associadas à instrumentação utilizada. Alguns dos sistemas atuais têm um erro estatístico de 8 a 10%, para o pico de energia do Tecnécio 99m – 140 keV, sendo necessário utilizar um intervalo de valores entre 16 a 20% em torno do pico de energia do isótopo utilizado.

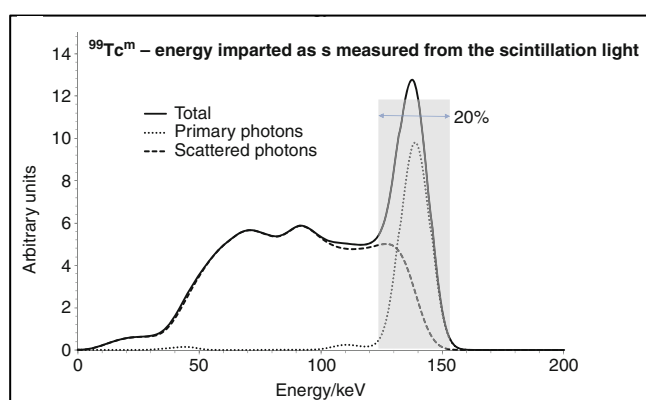


Figura 23 - Espectro de energia do Tecnécio 99m em que é visível a contribuição de fótons primários e fótons que sofreram dispersão para a formação de imagem. Todos os fótons com energia dentro da janela de 20% em torno do pico de 140 keV serão considerados válidos. (adaptado de [76, 79]).

Utilizando uma janela energética em torno do pico de energia do isótopo utilizado, é possível reduzir o número de fótons adquiridos que sofreram dispersão, mas não é possível eliminar este efeito totalmente devido à resolução energética limitada das câmaras gama, Figura 23.

5.2.1.3. Efeito de volume parcial

Os colimadores utilizados em Medicina Nuclear convencional têm uma sensibilidade geométrica independente da distância da fonte ao colimador dentro do campo de visão do detector. Esta característica permite inferir que o factor de conversão cps/MBq permanece constante dentro do campo de visão. Contudo, como visto anteriormente, a resolução espacial depende da distância da fonte ao colimador, diâmetro dos buracos e sua especificação (em termos de forma, diâmetro e altura do septo).

É comum verificar-se que, à medida que a fonte se afasta do detector, é formada uma imagem com menor definição, com contornos e estruturas pouco definidos, borratadas, não permitindo uma boa correlação entre cntgs/pixel e MBq/ml num determinado voxel da imagem tomográfica gerada. Este efeito é chamado de efeito de volume parcial – EVP [75, 76, 80]. O efeito de volume parcial pode ser definido como a perda de informação que ocorre quando um objecto ocupa parcialmente um volume definido pela resolução da instrumentação utilizada. Corresponde à “contaminação” por adição de contagens entre regiões diferentes da imagem, “spill-over”, devido ao PSF da instrumentação utilizada. Este efeito de “spill-over” é normalmente classificado em “spill-in”, em que há um ganho de contagens por EVP, e “spill-out”, em que há uma perda de contagens por EVP.

Outro tipo de EVP em SPECT acontece quando o tamanho dos voxéis na imagem final contem 2 ou mais tipos de estruturas devido à sua resolução limitada. Este fenómeno acontece sobretudo em zonas de fronteiras entre diferentes regiões – zonas vasculares

e músculo cardíaco em cardiologia, substância cinzenta, substância branca e líquido em neurologia e zonas de tecido normal e tecido tumoral em oncologia. Os EVPs são causados pela limitada resolução espacial da instrumentação utilizada em SPECT. Estruturas com uma distribuição de atividade heterogênea menores que 2 vezes o FWHM não serão definidas corretamente. As contagens nessas estruturas estarão sub ou superestimadas consoante o acontecimento de fenómenos de “spill-in” ou “spill-out”.

5.2.1.4. Colimador

O colimador tem a função de seleção, filtragem dos fótons emergentes do objeto. Contudo, haverá sempre a probabilidade de um fóton penetrar as paredes do colimador e interagir com o detector. Assim, no desenvolvimento, construção e escolha na utilização de um colimador haverá sempre um compromisso entre resolução espacial, sensibilidade e a possibilidade de penetração septal.

A penetração septal pode ser compensada pela utilização de um colimador com septos mais largos, construídos de materiais de maior densidade e com um maior poder de barreira, tais como o tungsténio. Se a probabilidade de os fótons penetrarem nos septos do colimador puder ser modelada, através de uma função de penetração septal, o método de reconstrução de imagem tomográfica poderá ser optimizado para compensar este efeito.

5.2.1.5. Movimentos fisiológicos e do doente

Para a formação de imagens tomográficas SPECT, são adquiridas várias imagens planares, 2D, em torno do doente. Estas imagens têm uma duração temporal fixa para todas as projeções. Durante esse espaço temporal em que a informação é obtida, existem sempre movimentos por parte do doente, involuntários e voluntários - respiração, função cardíaca, movimentos viscerais e movimentos voluntários do doente por cansaço, não colaboração, distração, entre outros. Estes efeitos podem resultar em artefactos na imagem final, mais ou menos visíveis, podendo levar a erros de diagnóstico ou à perda de informação.

5.2.2. Calibração

A calibração de um sistema SPECT é feito através da aquisição de imagens de um fantoma cilíndrico com volume e atividade conhecidos, sendo este procedimento definido pelos protocolos NEMA¹.

A conversão de contagens/segundo detectado pelo sistema SPECT para Becquerel é dado pela seguinte equação:

$$S_{Vol} = \frac{R}{V_{Vol} \cdot C_{Vol}} \times \exp\left(\frac{T_0 - T_{cal}}{T_{1/2}} \cdot \ln 2\right) \times \left(\frac{T_{acq}}{T_{1/2}} \cdot \ln 2\right) \times \left(1 - \exp\left(-\frac{T_{acq}}{T_{1/2}} \cdot \ln 2\right)\right)^{-1} \quad (8)$$

V_{Vol} refere-se a um volume de interesse, em ml, que é definido na imagem reconstruída, T_0 refere-se ao instante inicial da aquisição de imagens, T_{acq} é a duração da aquisição de imagens, $T_{1/2}$ é o tempo de semi-vida do radionuclídeo utilizado e T_{cal} refere-se ao instante em que a atividade do fantoma foi calibrada e R (em contagens por segundo) representa a taxa de contagens medida na VOI. Assim, é calculado um factor de conversão de contagens detectadas por segundo para becquerel [75].

¹ National Electrical Manufacturers Association. Performance measurements of gamma cameras. NEMA NU 1–2007. Rosslyn, VA: National Electrical Manufacturers Association. 2007.

5.3. Quantificação em PET

O desenvolvimento do PET permitiu estudar *in vivo* processos metabólicos pela utilização de moléculas marcadas com isótopos com um tempo de semi-vida curto. A molécula mais utilizada é a glucose marcada com o Fluor 18, 18F-FDG, permitindo estudar o metabolismo da glucose com aplicações em várias áreas da Medicina – Oncologia, Cardiologia, Neurologia/Psiquiatria.

Embora a avaliação qualitativa das imagens obtidas seja a forma mais utilizada para interpretação deste tipo de estudos, o PET tem na quantificação imensas possibilidades quer na avaliação prognóstica de tumores, quer na avaliação da resposta à terapêutica.

A aquisição de imagens de PET dinâmicas permite obter informação que pode ser incluída em modelos farmacocinéticos para obtenção de informações sobre processos funcionais e metabólicos *in vivo*. Este tipo de estudos não é efectuado em rotina clínica, sendo utilizados, sobretudo, em investigação [75, 81-85]. Estes tipo de estudos não pode ser efectuado em estudos de corpo inteiro, a zona a estudar está limitada pelo tamanho do campo de visão do tomógrafo PET, que não ultrapassa os 20 cm em sistemas comerciais. A duração destes estudos, a necessidade de múltiplas recolhas de sangue e o desconforto do doente levaram ao desenvolvimento de métodos simplificados de quantificação em estudos de PET com FDG.

A avaliação de estudos em PET podem dividir-se em qualitativa/visual, avaliação quantitativa absoluta e avaliação semi-quantitativa (SUV – Standard Uptake Value; Rácios lesão/fundo) [84].

5.3.1. Avaliação qualitativa

A avaliação qualitativa é dependente do observador, baseada na inspeção visual das imagens e dependente da avaliação subjetiva dos diferentes padrões de distribuição dos radiofármacos. Esta é baseada no contraste metabólico - “sinal aumentado (focal) indica avidéz para o radiofármaco específico”.

5.3.2. Avaliação Quantitativa

A modelagem farmacocinética compartimental descreve todo o comportamento dos radiofármacos em ambiente celular. Os primeiros modelos em PET surgiram para o radiofármaco mais utilizado em PET, o FDG, análogo da glucose. Com este radiofármaco é possível inferir quantitativamente sobre o metabolismo da glucose (vários processos da glicólise, tais como o transporte e a fosforilação). Assim, a possibilidade de utilização de isótopos emissores de positrões tais como o Fluor 18, o Oxigénio 15 e o Carbono 11, permite estudar reacções bioquímicas e fisiológicas de uma forma não invasiva com uma sensibilidade na ordem dos picomolares.

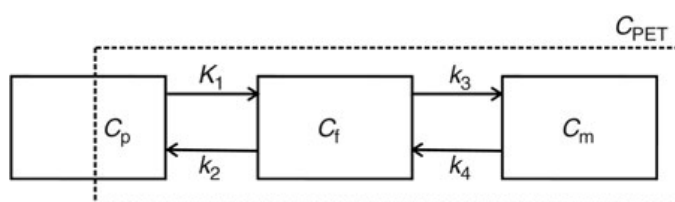


Figura 24 – Diagrama tri-compartimental do modelo farmacocinético do ^{18}F -FDG. C_p representa o compartimento para radiofármaco no plasma, C_i representa o radiofármaco livre, e C_m refere-se ao radiofármaco metabolizado. $CPET$ representa as medições efectuadas numa determinada região de interesse. As constantes K_1 a k_4 regulam a cinética do radiofármaco entre os compartimentos. (Adaptado de [86]).

O primeiro modelo a ser desenvolvido foi para o FDG. Este é baseado num modelo de 3 compartimentos. O primeiro compartimento representa a concentração arterial de FDG livre no plasma; o segundo compartimento representa a concentração extra-vascular do FDG num tecido alvo, disponível para fosforilação; o terceiro compartimento diz respeito à concentração de FDG que sofreu fosforilação pela hexokinase. Estes estudos são efectuados com recurso a estudos dinâmicos e colheitas de sangue arterial seriadas

para obtenção de curvas de atividade ao longo do tempo, num determinado órgão, tecido ou tumor, que em conjunto com modelos matemáticas para cálculo das várias constantes metabólicas (Figura 24).

5.3.3. Avaliação Semi-quantitativa

O índice semi-quantitativo mais utilizado em PET é o SUV, acrónimo do inglês “*Standard Uptake Value*”. Este é uma medida semi-quantitativa do metabolismo do FDG, definida como a concentração do radiofármaco num determinado instante, dividido pela atividade injetada ao doente e normalizada para o peso do doente e para o decaimento [84-87]. Este pode ser ainda ser normalizado para a superfície corporal do doente e para a massa corporal magra. Esta medida não tem unidades e é calculada da seguinte forma [84]:

$$SUV = \frac{C_{mediaROI}(MBq/ml)}{D_{inj}(MBq)/Peso(g)} \times \frac{1}{F_{Decaimento\ F18}} \quad (9)$$

onde $C_{mediaROI}$ é a concentração medida numa determinada região de interesse, D_{inj} a dose de FDG administrada, $Peso$ ao peso do doente, e $F_{Decaimento}$ refere-se ao fator de correção para o decaimento do Flúor 18.

5.4. Fontes de erro

Os erros de quantificação em PET podem ser de origem fisiológica ou técnica. Os erros de origem fisiológica estão relacionados com o doente (Glicemia, entre outros), enquanto que os de origem técnica estão relacionados com a instrumentação utilizada (calibração, resposta), protocolo de aquisição de imagens e protocolo de processamento de imagens (parâmetros de reconstrução).

Todos os equipamentos comerciais PET e PET-CT têm características diferentes pelo que terão performances e repostas diferentes entre si. Assim, é difícil estabelecer padrões em termos de valores de SUV para diferenciação de lesões “normais” e lesões “anormais”. É difícil estabelecer intervalos de normalidade universais pois cada departamento irá ter protocolo próprio, instrumentação característica e valores de normalidade próprios. Torna-se imperativo definir protocolos para a standardização na avaliação de estudos com PET e FDG multi-centro [84, 85, 87]. Os factores que afectam a quantificação em PET são [87]:

- Calibração do Tomógrafo PET;
- Calibração do calibrador de doses;
- Efeito de volume parcial;
- Atividade residual na seringa/sistema de administração;
- Registo temporal incorreto/cálculo incorreto decaimento;
- Administração endovenosa incorreta;
- Glicemia capilar do doente;
- Período de distribuição do FDG;
- Movimentação do doente;
- Movimentação de órgãos;
- Inflamação;
- Parâmetros de aquisição e reconstrução de imagem;
- ROI e factor de normalização dos SUV;
- Utilização de agentes de contraste (CT).

5.4.1. Preparação do doente e administração de FDG

Os protocolos para preparação do doente interferem na captação do FDG em tecidos tumorais e normais. O que se pretende é a obtenção de contraste máximo entre células tumorais e células normais. Para isso, o doente terá de estar com um período de jejum suficiente para a sua glicemia capilar estar baixa e assim maximizar a necessidade de glucose no organismo e a captação de FDG pelas células tumorais. Os valores de SUV será menores com o aumento do valor da glicemia. Os tempos de aquisição de imagens, pós injeção, fará com que hajam variações de SUV em tecidos normais e anormais. O valor de SUV será maior à medida que o intervalo entre injeção e aquisição de imagens aumenta. O peso do doente e a sua altura devem, também, ser registados rigorosamente, para cálculo dos valores de SUV. A atividade injetada ao doente deve ser rigorosamente registada tendo em conta a atividade residual na seringa ou sistema de administração. Os relógios dos tomógrafos utilizados devem ser sincronizados com os utilizados para calibração e administração do FDG.

5.4.2. Protocolo de aquisição de imagem e reconstrução de imagem

Os parâmetros de aquisição de imagem em combinação com a dose de FDG administrada ao doente afectam as imagens obtidas. A dose de FDG administrada ao doente pode ser calculada de acordo com o peso ou de acordo com uma combinação entre o peso do doente e características do tomógrafo e/ou protocolo de imagem (duração e tipo de procedimento). Durante a aquisição de imagens, é também importante definir a melhor posição para o doente e tipo de respiração durante a aquisição de imagens de CT para correção da atenuação. Desta forma tenta-se minimizar a interferência de artefactos na imagem por movimentos do doente e mau co-registo entre PET e mapas de atenuação. Os métodos de reconstrução de imagem determinam a resolução final de imagem assim como a quantificação de lesões [85]. No caso de ser utilizada uma reconstrução iterativa, o número de iterações utilizadas para que o algoritmo convirja é muito importante. A resolução diminuída das imagens finais reconstruídas fará com que os métodos de quantificação estejam influenciados pelo efeito de volume parcial pela subestimativa dos valores de SUV para lesões pequenas

5.5. Aplicações Clínicas

As técnicas de imagem PET e SPECT permitem a avaliação não invasiva de vários processos metabólicos e funcionais. Têm aplicações no área da oncologia, neurologia, cardiologia e dosimetria.

5.5.1. Cardiologia Nuclear

A Cardiologia Nuclear emprega várias técnicas quantitativas para avaliação 3D ou 4D da função e perfusão/metabolismo cardíaca. Os estudos de Perfusão do Miocárdio permitem, de forma não invasiva, avaliar doentes com doença coronária. Esta demonstra a distribuição de perfusão sanguínea coronária no miocárdio através da injeção intravenosa de um radiofármaco que se localiza nas células miocárdicas metabolicamente activas. Existindo uma redução da perfusão regional relativa ou morte celular (EM), será observada uma diminuição da captação do radiofármaco na região afectada.

A distribuição da perfusão regional relativa é avaliada em repouso e/ou sob stress cardiovascular, permitindo avaliar áreas de enfarte (morte celular) e de redução de aporte vascular por semi-oculação coronária. Para além da avaliação da perfusão miocárdica, pode-se também calcular a função ventricular do ventrículo esquerdo (FEVE) através de estudos “Gated”, sincronizados com o ECG (4D).

As indicações mais comuns para este estudo incluem diagnóstico de doença arterial coronária (presença, localização e severidade); diagnóstico de enfarte agudo do miocárdio; estratificação de risco após enfarte e pré-cirurgia em pacientes que podem ter

risco aumentado para eventos coronários; monitoração terapêutica após revascularização coronária (angioplastia, CABG); avaliação da presença de miocárdio viável nos doentes com doença coronária crónica (viabilidade versus cicatriz).

Com o desenvolvimento de novas técnicas de aquisição de imagem, novos equipamento com melhor desempenho, aplicação de factores de correção dos factores degradantes da imagem, novos radiofármacos e a incorporação do CT como complemento para correção para a atenuação, apareceram também novas técnicas para quantificação em Cardiologia Nuclear.

A avaliação das imagens faz-se visualmente e através de programas para processamento das imagens obtidas. Um dos mais utilizados é o Quantitative Perfusion and Gated SPECT (QGS/QPS) [88] e o Emory Cardiac Toolbox [89]. Estes estão disponíveis em vários tipos de equipamento comerciais e permitem uma avaliação mais detalhada do ventrículo esquerdo neste tipo de estudos.

De forma geral, o ventrículo esquerdo é isolado, segmentado, de outras estruturas (de forma manual ou automática) e dividido em intervalos regulares para depois ser representado parametricamente através de um mapa polar.

A posição do coração no tórax (posição oblíqua, com orientação variável) faz com que a avaliação das imagens nos planos anatómicos standard (transaxial, coronal e sagital) seja difícil. Para melhorar a visualização, as imagens são reorientadas em eixo longo, estendendo-se desde do centro da válvula mitral até ao ápex. A partir da definição deste eixo, é definido o eixo longo vertical, paralelo ao eixo longo; eixo longo horizontal, paralelo ao longo eixo do VE e perpendicular ao septo. As imagens reconstruídas perpendicularmente ao longo eixo criam o pequeno eixo, Figura 25.

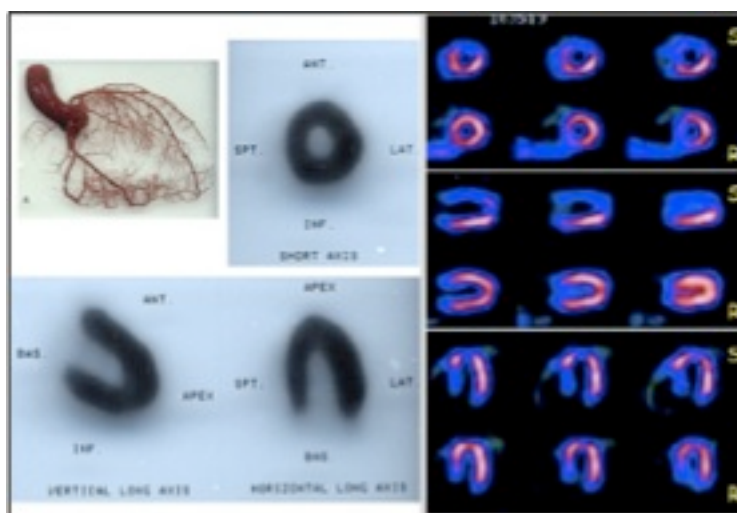


Figura 25 - Representação das várias orientações do ventrículo esquerdo em estudos de perfusão miocárdica e exemplo de imagens obtidas após o esforço e repouso do mesmo doente com doença coronária. Figura gentilmente cedida por Durval C. Costa.

As imagens do pequeno eixo podem ser combinadas num mapa polar, uma distribuição bidimensional circular, em que o número de circunferências é proporcional ao número de imagens de eixo curto, em que os segmentos apicais estão no centro e os basais nos anéis mais periféricos. Deste modo, é possível, a partir da informação tridimensional contida no eixo curto e eixo longo vertical, a representação destas num plano 2D, Figura 26 - A. Podem ainda ser criadas base de dados de normais, em que mapas polar de sujeitos normais são agrupado para criações de valores médios de captação. O software Emory Cardiac Toolbox [89] utiliza as imagens orientadas em eixo curto. Utiliza análise de Fourier para estimar o espessamento das paredes cardíacas e a quantificação da perfusão é baseado na extração da contagem máxima de um perfil circular de cada imagem de eixo curto. Estes perfis circulares são condensados numa representação paramétrica da perfusão miocárdica, tipo mapa polar. Esta técnica pode ainda ser aplicada em estudos PET, estudos de perfusão e metabolismo (viabilidade celular).

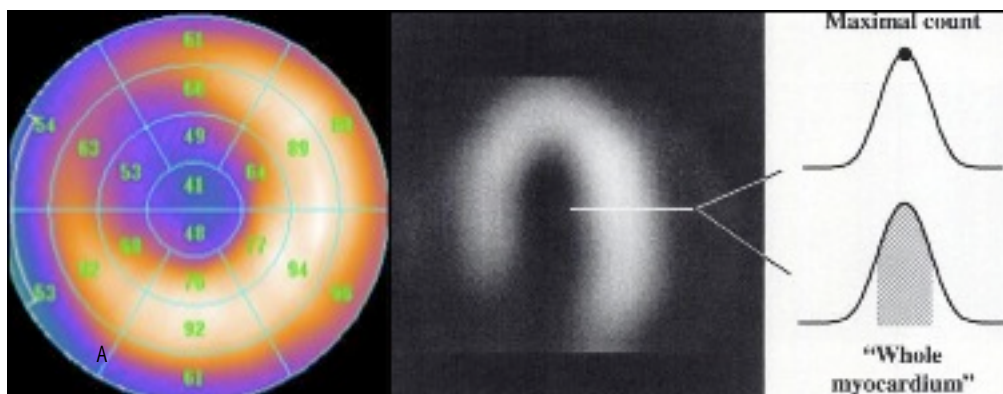


Figura 26– A- Mapa polar com divisão em segmentos; B- Comparação de métodos de avaliação da captação do radiofármaco no miocárdio, através da contagem máxima e através de todos os pontos da parede do ventrículo esquerdo (Adaptado de [88]).

O software QGS/QPS [88], faz a quantificação da perfusão sanguínea com base num modelo elipsoide. A segmentação do ventrículo esquerdo através das imagens geradas de eixo curto. É definido um valor de threshold de todo o volume de 50% do valor de contagem máximo. A avaliação da imagem binária formada é depois avaliada em termos de localização e tamanho esperado do ventrículo esquerdo [88, 90]. É a amostragem do miocárdio tem por base a média das contagens da parede do miocárdio desde as bordas endocárdicas até às epicárdicas, exemplificado na Figura 26 – B, independentemente do tamanho do ventrículo esquerdo. A figura 27 diz respeito à informação gerada por este software em termos de quantificação da perfusão miocárdica (volumes, áreas com defeitos de perfusão e extensão dos defeitos) e fração de ejeção do ventrículo esquerdo - FEVE.

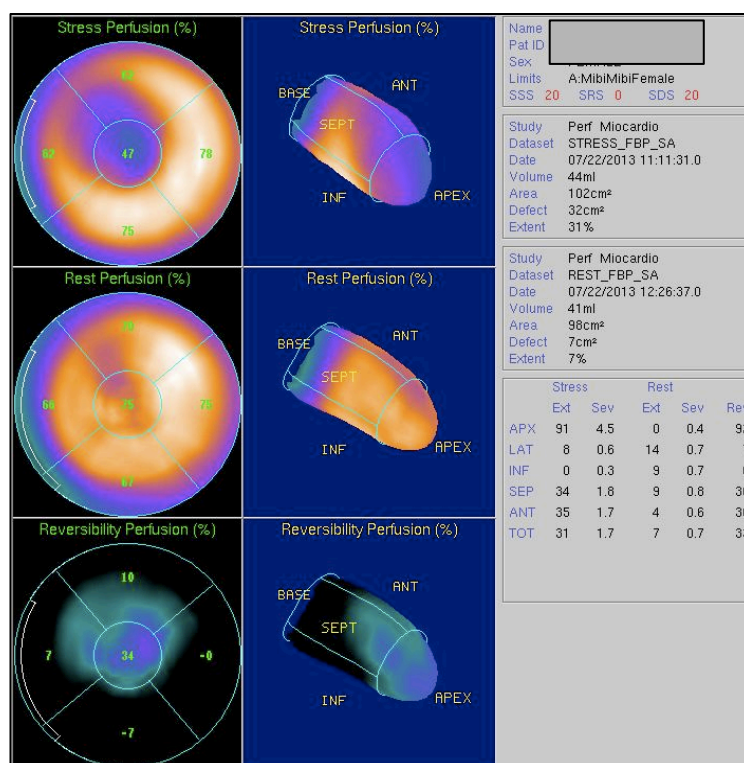


Figura 27 – Resultados da avaliação da perfusão do miocárdio, com ^{99m}Tc -Tetrafosmin, em repouso e após o esforço. Representação do mapa polar em esforço, repouso e diferenças entre esforço e repouso; representação 3D do ventrículo esquerdo segmentado e dados sobre volumes e áreas do ventrículo esquerdo. É possível verificar a diminuição de perfusão no ápex em esforço, com normalização em repouso, denotando alterações do aporte coronário nessa área.

5.5.2. Neurologia

A Medicina Nuclear permite estudos e detecção de alterações *in vivo* da perfusão e metabolismo cerebral, avaliação da disponibilidade de neuro-receptores e deposição de placas amiloides. Alterações essas, que precedem alterações estruturais detectáveis por outros tipos de técnicas de imagem. Em Neurologia o termo quantificação diz respeito a estudos semi-quantitativos, onde são gerados índices de captação de radiofármacos entre estruturas alvo e regiões de fundo; quantificação absoluta, em que, após aplicação de correções de factores criadores de artefactos (atenuação e dispersão fotónica, efeito de volume parcial, entre outros) é determinada a concentração absoluta numa determinada estrutura cerebral; e absoluta fisiológica em que é necessária a modelação farmacocinética dos radiofármacos utilizados.

A avaliação da função cerebral em Medicina Nuclear tem a sua principal vantagem na modelação farmacocinética, especialmente com radiofármacos emissores de positrões traduzindo vários processos fisiológicos/bioquímicos naturais no corpo humano. Contudo, uma vez que em prática clínica o objectivo centra-se apenas na avaliação qualitativa ou semi-quantitativa de alterações de distribuição de um determinado radiofármaco, existem outras abordagens facilitadoras. Como é o caso da standardização anatómica e a criação de bases de dados de normais.

A standardização anatómica orienta as imagens 3D obtidas numa orientação comum. Esta orientação tem por base atlas anatómicos, tais como o de Talairach [91]. Esta standardização anatómica ou estereotáxica permite comparar informação de diferentes modalidades imagiológicas assim como a análise automática cerebral total com uma resolução maior que a da instrumentação utilizada inicialmente. Com estes métodos podem ser avaliados grupos de pessoas, para os quais variações individuais são tratadas estatisticamente.

Após a standardização anatómica, a análise das imagens é feita pela comparação voxel a voxel em relação a um grupo de normais. Existem várias opções comerciais para este efeito. O SPM (Statistical Parametric Mapping – University College of London) é um software não comercial, baseado em Matlab, com larga utilização em Investigação. Este permite a análise voxel a voxel de imagens de PET, SPECT e Ressonância Magnética Funcional.

Capítulo 6

6. SPECT Cerebral com ^{123}I -Ioflupano

Os estudos em Medicina Nuclear permitem estudar inúmeros processos fisiológicos/metabólicos no corpo humano. Esta característica especial está diretamente relacionada com a existência de moléculas ou compostos, com comportamentos farmacocinéticos no corpo humano bem estudados, com a possibilidade de serem marcadas radioativamente, e também, pela existência de instrumentação capaz de traduzir em imagem o sinal transmitido pelos radioisótopos incorporados. Assim, a função/metabolismo está para a Medicina Nuclear como a anatomia/morfologia está para a Radiologia, permitindo, por vezes, a detecção de doenças num estado ainda muito precoce e que ainda não provocaram alterações morfológicas detectáveis por outro tipo de técnicas de imagem não invasivas.

O estudo do sistema dopaminérgico com radiofármacos específicos, tem vindo a afirmar-se como importante ferramenta no diagnóstico diferencial de doenças do movimento, tais como doença de Parkinson e demência. Neste capítulo será abordada a fisiopatologia da doença de Parkinson, assim como o protocolo de utilização do SPECT Cerebral com ^{123}I -Ioflupano e métodos de análise deste tipo de estudos.

6.1. Gânglios da Base

Os núcleos da base fazem parte de um sistema neuronal que inclui o tálamo, o cerebelo e os lobos frontais. Originalmente, eram considerados como gânglios basais todas as estruturas de substância cinzenta situadas profundamente no interior de cada hemisfério cerebral e constituídos pelo núcleo caudado, putâmen, *globus pallidus*, amígdala, *claustrum* e tálamo. Hoje em dia, este termo é utilizado para definir as estruturas cujo o dano causa desordens do movimento. Uma vez que a amígdala faz parte do sistema límbico, o *claustrum* tem um função pouco conhecida e o tálamo faz parte de diversas vias neuronais, estes não são incluídos no conjunto de estruturas que compõe os gânglios da base. Assim, estes são compostos pelo núcleo caudado, putamen, *globus pallidus*, núcleos subtalâmicos e substância negra. O núcleo caudado e o putâmen têm uma origem embriológica comum, com aparência histológica idêntica e conexões semelhantes. Este facto é baseado nas pontes de substância cinzenta que crescem ao longo da cápsula interna entre eles, dando a esta região uma aparência listrada. Assim, o núcleo caudado e o putâmen são referidos como estriado (esquerdo e direito), exemplificado na Figura 28. Estes retêm a sua continuidade embriológica logo acima da superfície orbital do lobo frontal, onde a cabeça do núcleo caudado parece ser contínua com a parte anterior do putâmen. Esta região de continuidade chama-se de *nucleus accumbens*, que forma a uma divisão chamada de estriado ventral. Os núcleos subtalâmicos situam-se inferiormente ao tálamo, na junção entre o diencefalo e mesencefalo. A substância negra situa-se inferiormente ao tálamo e tem duas zonas semelhantes ao *globus pallidus* – *pars reticulata* e *pars compacta*. A *pars compacta* contém neurónios dopaminérgicos [92, 93].

Os gânglios da base fazem parte do sistema motor extrapiramidal, em oposição ao sistema motor piramidal que tem origem no córtex cerebral sensorio-motor. O sistema motor piramidal é responsável por toda a atividade motora voluntária, excepto pelo

movimento dos olhos. O sistema extrapiramidal modifica o controlo motor e pensa-se que esteja envolvido em aspectos cognitivos mais elaborados de controlo motor assim como no planeamento e execução de tarefas motoras de alta complexidade e no controlo voluntário dos movimentos oculares.

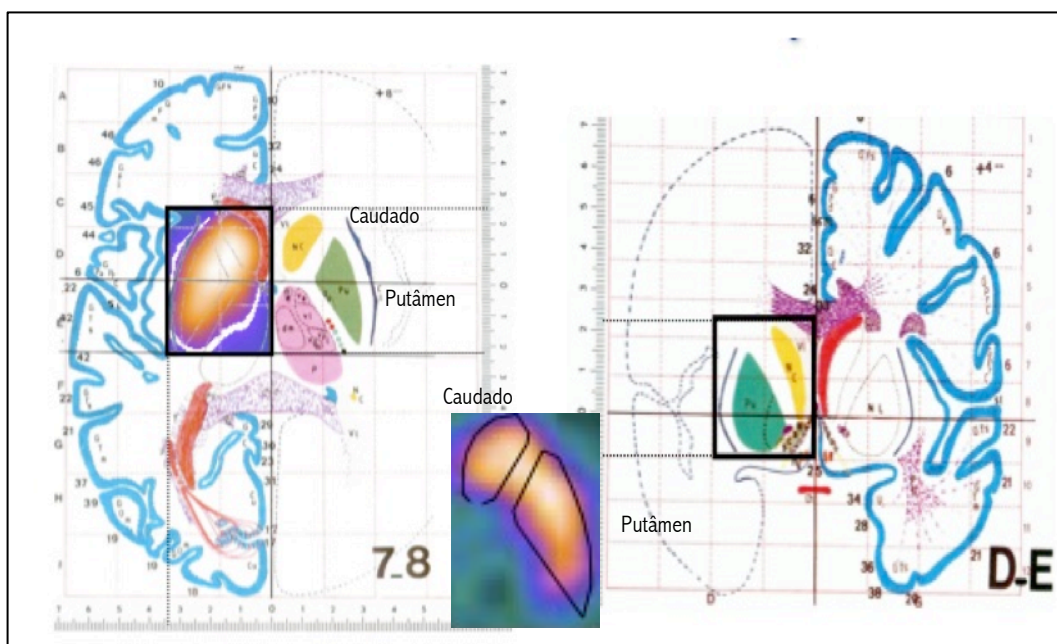


Figura 28 – Esquema exemplificativo da posição anatómica dos estriados e sua correlação com as imagens obtidas, em orientação coronal e transaxial. Imagem gentilmente cedida por Durval C. Costa.

6.2. Doença de Parkinson

As doenças do movimento são doenças em que estão envolvidos os Estriados. As funções e conexões destas estruturas são complexas e estão implicadas no controlo do ato motor voluntário, movimentos oculares, funções cognitivas e de aprendizagem, e emocionais. Muitos neurónios dopaminérgicos têm os seus corpos celulares na substância negra, dos quais os axónios se projetam para os núcleos caudado e putâmen onde a dopamina é libertada para se ligar aos receptores dopaminérgicos. Estes neurónios estão envolvidos na doença de Parkinson, que se desenvolve quando os níveis de dopamina nos núcleos caudado e putâmen descem para menos de 20% dos níveis normais.

A doença de Parkinson é caracterizada pela degeneração dos neurónios dopaminérgicos na pars compacta, o que causa diminuição de dopamina no estriado e a presença de Corpos de Lewis (inclusões intracelulares de neurofilamentos com agregados de α -sinucleína e ubiquitina) nas restantes células. O neurotransmissor dopamina é um dos principais transmissores monoaminas no cérebro e está envolvido na regulação de funções cerebrais importantes tais com atividade motora e percepção. Os transportadores dopaminérgicos são proteínas membranares presentes exclusivamente em neurónios dopaminérgicos que atuam pela rápida eliminação da dopamina do espaço extracelular regulando assim a amplitude e duração da sinalização da dopamina. Em mamíferos, os transportadores da dopamina estão distribuídos maioritariamente nos neurónios dopaminérgicos da pars compacta e são particularmente abundantes no estriado. No estriado os transportadores da dopamina localizam-se no lado pré-sináptico das sinapses dopaminérgicas, transportando dopamina para o interior dos axónios pré-sinápticos para reutilização ou degradação. Num estado inicial

da doença de Parkinson verifica-se uma diminuição nestes locais. A quantificação destes locais permite a identificação das alterações químicas nos cérebros de pacientes com doença de Parkinson ainda antes da ocorrência de sintomas.

6.3. ^{123}I -loflupano

O ^{123}I -loflupano (^{123}I -FP-CIT) é um radiofármaco utilizado em estudos cerebrais para avaliar a disponibilidade de transportadores da dopamina no corpo estriado e assim verificar a funcionalidade dos neurónios nigroestriados dopaminérgicos [94, 95]. DaTSCAN é o nome comercial deste radiofármaco, um análogo da cocaína, com alta afinidade e seletividade para os transportadores da dopamina. A molécula é marcada com Iodo 123, emissor gama com energia de 159 KeV e uma semi-vida de 13 horas, sendo comercializado pela GE Healthcare. A redução da disponibilidade de transportadores da dopamina no estriado irá traduzir-se numa diminuição da captação do radiofármaco nestes locais. A avaliação da degeneração dopaminérgica nigro-estriada é importantíssima no diagnóstico precoce da doença de Parkinson e na distinção de outras patologias que produzem sintomas semelhantes, por exemplo tremor essencial, parkinsonismo induzido por medicação, entre outros. [95]. As imagens tomográficas de voluntários normais e de doentes que sofrem de tremor essencial mostram captação semelhante no núcleo caudado e putâmen com o estriado apresentando-se em forma de “vírgula”, exemplificado na Figura 28. Em doentes anormais, a degeneração neuronal é mais pronunciada no putâmen que no núcleo caudado, mostrando-se a captação do radiofármaco em forma pontual.

Os doentes submetidos a este tipo de estudos, por norma, não necessitam interromper a medicação anti-Parkinsonian. Contudo, existem certas drogas, como é o caso da cocaína e derivados, que podem interferir na bio-distribuição do radiofármaco e no resultado final do procedimento. As imagens SPECT são adquiridas 3 a 6 horas após injeção de cerca de 185 MBq. Previamente à injeção, para redução da exposição da tireoide a Iodo 123 livre presente no radiofármaco, deverá ser administrado oralmente ao doente soluto de lugol para que esta capte Iodo não radioativo em detrimento de Iodo radioativo. Este estudo está contraindicado na gravidez e em doentes não cooperantes ou que possuam qualquer hipersensibilidade à substância ativa do radiofármaco (extremamente raro). O aleitamento deverá ser interrompido durante as 24 horas pós injeção [96].

6.4. Análise de estudos na avaliação de doenças do movimento

A avaliação deste tipo de estudos é baseado na experiência de observadores experientes na visualização das imagens resultantes. Vários métodos de quantificação da captação destes radiofármacos nas estruturas cerebrais de interesse têm sido desenvolvidos como forma de complementarem a análise visual e reforçarem a confiança no diagnóstico final [22, 94, 95, 97]. Uma abordagem quantitativa é importante na avaliação da progressão da doença e na monitorização da resposta ao tratamento. Os métodos de quantificação absoluta são métodos invasivos que envolvem modelação farmacocinética de radiofármacos, amostragem de sangue arterial e aquisições SPECT dinâmicas, algo que não é compatível com a rotina clínica de um normal serviço de Medicina Nuclear.

Os métodos semi-quantitativos utilizam computadores e softwares dedicados para extração de informação das imagens obtidas com estes radiofármacos e têm como função a catalogação de pacientes através de diferentes padrões de captação nas estruturas de interesse [94, 95]. Estes métodos podem ser divididos em métodos clássicos, métodos avançados automáticos e métodos estatísticos baseados em pixels [95]. A semi-quantificação pode aumentar a sensibilidade, reforçar o diagnóstico e ser uma mais valia no

seguimento da resposta à terapêutica instituída. Uma automatização da metodologia de quantificação pode levar à redução da variabilidade inter-operador na análise destes estudos [22, 94, 95, 97].

6.4.1.1. Fontes de erro

Existem vários factores que podem afectar a quantificação de estudos na avaliação dos receptores da dopamina. Um dos mais importantes é a idade e estado da doença dos pacientes. Cada doente será um caso singular, pois tem de se ter em conta todas os factores fisiopatológicos do doente, o que resultará em diferentes valores de quantificação.

O protocolo de aquisição de imagens também afecta a quantificação. Este tem de ser bem definido, reproduzível, sendo o tempo de aquisição de imagens pós –injeção, o mais importante. Diferentes tempos de aquisição de imagem pós-injeção representam estados diferentes da captação do radiofármaco. O raio de rotação dos detectores da câmara gama na aquisição de imagens afecta a resolução na maioria dos sistemas de imagem.

O sistema de aquisição de imagens, a câmara gama, afecta também a quantificação destes estudos. A performance destas é muito variável. O efeito de volume parcial tem particular influência neste tipo de estudos. Quando pequenas áreas na imagem com um grande número de contagens estão junto a áreas com poucas contagens, como acontece nas bordas do estriado onde a captação do radiofármaco é elevada, dão origem a uma captação não específica do parênquima cerebral.

Assim, como requisito para uma correta quantificação, é necessária reproduzibilidade e precisão no protocolo implementado, uma resposta linear da instrumentação utilizada, sensibilidade alta à mudança e o protocolo implementado terá de ser independente do operador.

6.4.2. Métodos Semi-Quantitativos

Os métodos semi-quantitativos utilizam relações entre áreas de captação específica em regiões de interesse (ROI-“Region of Interest”) e áreas de captação do radiofármaco não específica.

A definição de ROIs para análise semi-quantitativa das imagens obtidas é feita, normalmente, de forma manual. Estas são desenhadas sobre os estriados e/ou sobre as diferentes estruturas destes, e sobre uma estrutura de referência para o cálculo do rácio de captação específico. O rácio de captação específica, é definido como a relação entre captação específica nos estriados, e captação não específica do radiofármaco como o córtex parietal, córtex visual ou todo o cérebro com excepção dos estriados, e está relacionada com a densidade de terminais pós-sinápticos dos transportadores da dopamina [95]. O posicionamento das ROIs pode ser feito com a ajuda de atlas anatómicos e com recurso a registo e fusão de imagens SPECT com outro tipo de modalidade de imagem, como a RMN, combinando imagem estrutural com imagem funcional. *Costa et al* desenvolveram o chamado algoritmo das 3 caixas/ROIs. Este método é caracterizado pela utilização de 3 ROIs, de dimensões iguais, 2 ROIs posicionadas nos estriados esquerdo e direito, e 1 ROI (fundo/background) posicionada no córtex occipital, como mostra a Figura 29. A imagem utilizada é a soma de todos os cortes transaxiais obtidas desde o corte abaixo até ao corte acima do estriado. A partir das contagens em cada ROI é calculado o Potencial de Ligação ou Índice de Captação (IC), sendo esta uma relação entre as contagens na área de interesse e contagens na área de fundo [98]. Com este método, o autor define que ICs superior a 0,5 (50%) traduzem distribuição normal do radiofármaco no estriado. Existem ainda métodos de quantificação baseados em análise estatística por voxels. Estes métodos utilizam procedimentos automáticos para manipular informação e aplicam modelos estatísticos para encontrarem a probabilidade de que os voxéis de interesse tenham valores dentro de determinados intervalos. Exemplos disso é o SPM – Statistical Parametric Mapping, que permite comparação estatística voxel a voxel entre conjuntos de imagens [99].

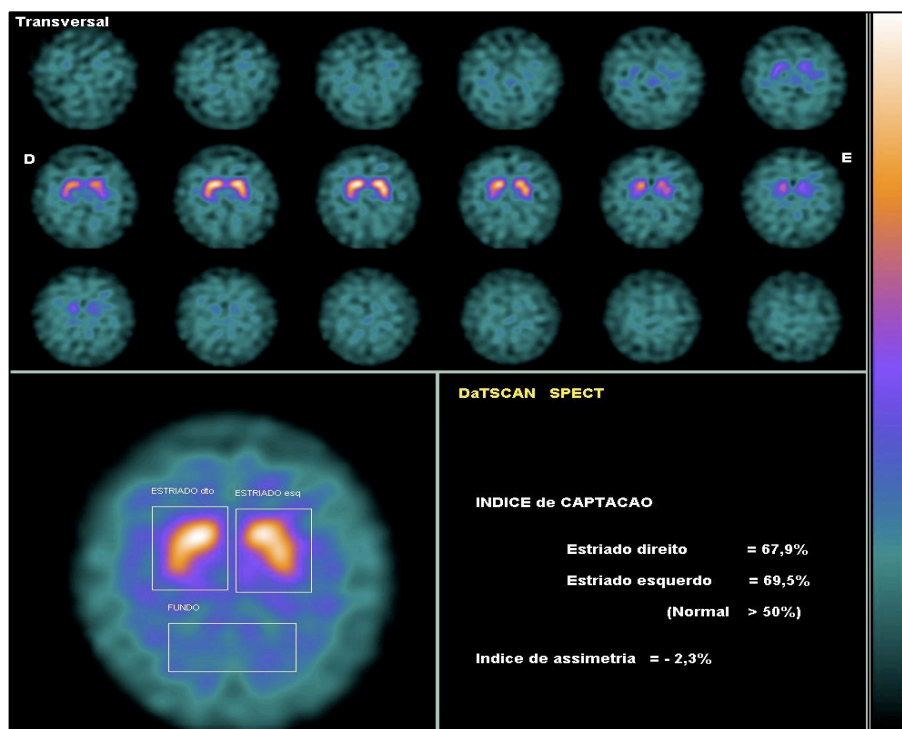


Figura 29 – Método utilizado por Costa et al [98]. Utilização de 3 ROIs, Uma ROI por cada núcleo e 1 ROI de fundo aplicada a soma do conjunto de todas as imagens transaxiais que contenham os estriados.

6.5. Solução computacional robusta para quantificação automática de razões de ligação específica em estudos SPECT com ^{123}I -FP-CIT

O algoritmo desenvolvido por *Oliveira et al* [100] tem como objectivo apresentar um solução computacional para quantificação de captações específicas (Razão órgão alvo/órgão não alvo) assim como as dimensões espaciais dos estriados em estudos com ^{123}I -loflupano. A partir de uma base de dados normais é feita uma análise estatística das imagens obtidas. O desenvolvimento desta solução computacional automática fez-se pela necessidade de uma ferramenta totalmente automática capaz de diminuir a variabilidade inter-operador na obtenção da quantificação da captação do radiofármaco.

6.5.1. Quantificação e análise automática

A quantificação e análise dos estudos com ^{123}I -loflupano é feita após o alinhamento das imagens obtidas com uma imagem padrão gerada a partir de um conjunto de imagens de referência. Resumidamente, este processo consiste em calcular o IC em regiões volumétricas pré-definidas após o alinhamento das imagens com o conjunto de imagens de referência. O alinhamento das imagens é feito após um re-escalamento das intensidade dos voxéis da imagem para aumentar a influência do gânglios base, estruturas com maior número de contagens, e para diminuir a influência de outras regiões com menos contagens. Assim é aumentado o contraste entre os estriados e o restante cérebro, importante no processo de alinhamento das imagens testadas com o conjunto de imagens de referência.

Na reconstrução das imagens registadas, o espaçamento entre voxéis e a origem da imagem são mantidos. A segmentação de ambos os estriados é efectuada para obtenção das suas dimensões geométricas e os resultados são comparados com os de referência. A quantificação automática do IC é baseado no método manual desenvolvido por *Costa et al* [98] em que após a re-orientação das imagens volumétricas obtidas, as imagens transaxiais que contêm sinal (contagens) proveniente dos núcleos da base são somadas formando uma imagem 2D. São colocadas 3 ROIs com áreas semelhantes, uma em cada núcleo e uma ROI de fundo na região occipital posterior incluindo substância cinzenta e branca. Cada IC é calculado de acordo com a equação:

$$IC = \frac{NB - Bkg}{Bkg} \quad (10)$$

onde NB diz respeito ao número total de contagens na ROI que contém o núcleo da base e Bkg às contagens na ROI de fundo. O método de atuação é semelhante ao método manual, após o alinhamento das imagens com a imagem de referência gerada, 3 ROIs volumétricas são definidas no volume alinhado e o número de contagens contido em cada voxel é determinado para o posterior cálculo do IC de cada gânglio de acordo com a Equação 10.

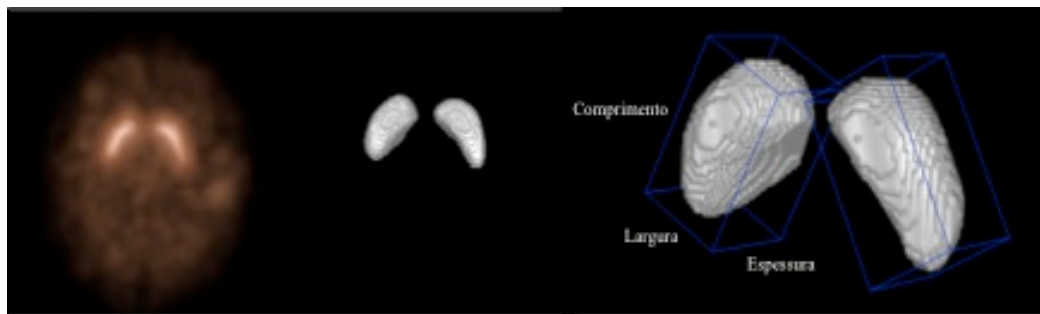


Figura 30 - Visualização 3D da distribuição do ¹²³I-ioflupano, da segmentação dos estriados e definição da largura, comprimento e espessura computado pelo algoritmo computacional.

A segmentação dos estriados é feita para complementar a sua análise visual/qualitativa, útil para avaliação e comparação de estudos ao longo do tempo em doentes submetidos a terapêutica anti-Parkinsoniana – a progressão da doença leva a uma diminuição inicial de captação ao nível do putâmen. Por essa razão, o cálculo das dimensões dos estriados é importante, uma diminuição das dimensões do putâmen ao longo do tempo indica progressão da doença. O processo de segmentação é baseado num thresholding de intensidades em que se considera que apenas os voxéis com intensidades maiores que o valor de threshold definido pertencem aos estriados. O valor de threshold utilizado é calculado tendo em conta a região de fundo segundo a seguinte fórmula:

$$Threshold = I_{max} \times \left(\frac{\overline{Bkg}}{I_{max}} \right)^p \quad (11)$$

I_{max} representa as contagens máximas na imagem e \overline{Bkg} as contagens médias na região occipital. Esta equação garante que a segmentação da imagem não varia com o re-escalamento de intensidades, permanece idêntica mesmo que os valores de intensidade sejam multiplicados por uma constante. O valor de p utilizado é de 0,4. A partir desta segmentação é calculado a largura, altura e espessura para cada núcleo da base e o volume correspondente, Figura 30. Devido à baixa resolução espacial típica de sistemas SPECT e por se tratarem de imagens funcionais, as regiões segmentadas não refletem a real região anatómica dos estriados.

É calculado, também, a média e o desvio padrão das dimensões dos estriados. Com base nestes cálculos é definido um mapa voxel-por-voxel entre a imagem em estudo e uma escala de z-scores, e como resultado final, o algoritmo computacional automático gera informação estatística acerca do doente relativamente a uma base de normais, Figura 31.

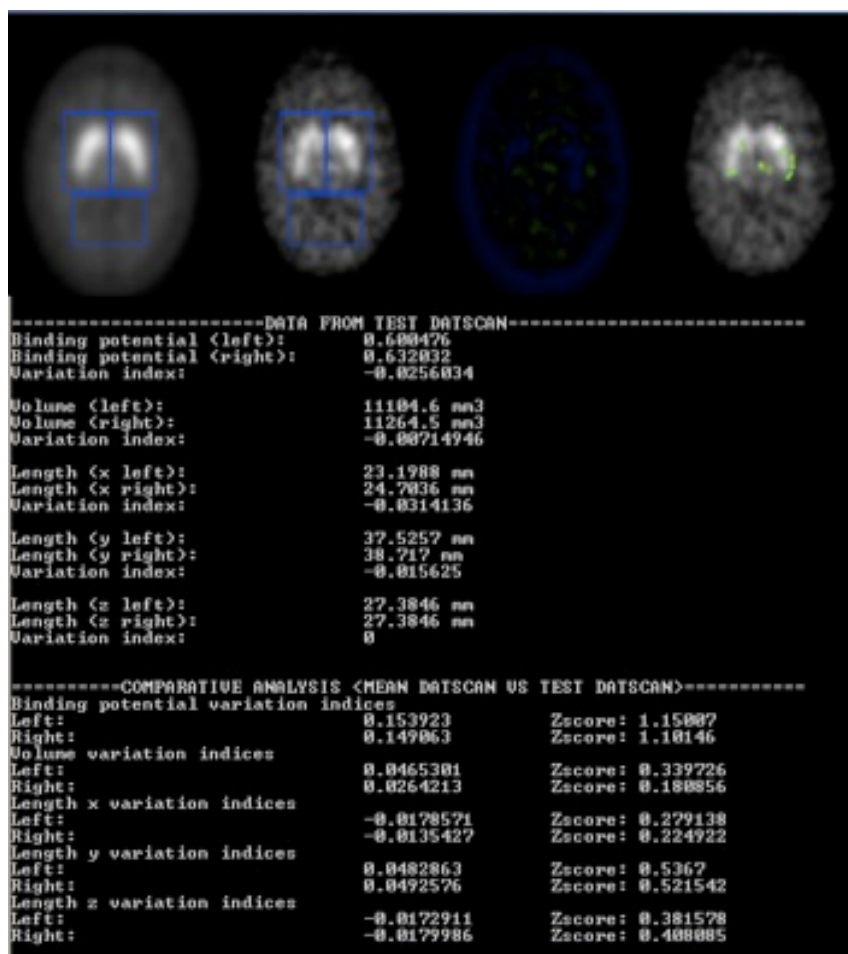


Figura 31 - Exemplo dos resultados obtidos após análise estatística. Imagem - da esquerda para a direita, corte transaxial da imagem média gerada baseada na população de normais utilizada como referência; corte transaxial correspondente do doente em estudo; imagem representando a diferenças de intensidades das imagens de referência e em estudo; representação visual do mapa de Z-score relativamente à média e desvio padrão da imagem de referência. Os retângulos azuis representam as ROIs utilizadas.

Está, também presente, a análise estatística gerada pelo algoritmo computacional das imagens em análise comparativamente a uma base de normais.

Capítulo 6

7. Trabalho Experimental

Como componente prática desta dissertação, procedeu-se ao estudo da influência dos métodos de reconstrução, segmentação e quantificação de imagens em estudos cerebrais SPECT com ^{123}I -loflupano (^{123}I FP-CIT), nome comercial DaTSCAN®, GE Healthcare. Este trabalho tem por base um Algoritmo Automático de Quantificação Semi-quantitativo para cálculo de índices de captação específicos em estudos com ^{123}I FP-CIT desenvolvido por Oliveira *et al* [100, 101].

Os principais objetivos deste trabalho experimental são:

- Avaliar a influência do tipo de reconstrução na quantificação de estudos com ^{123}I -loflupano
- Avaliar a robustez Algoritmo Automático de Quantificação Semi-quantitativo
- Avaliar diferentes métodos de segmentação na quantificação de volumes dos estriados

No presente capítulo encontram-se definidas todas as etapas consideradas na concretização da atividade experimental.

7.1. Definição da Amostra

Foram selecionadas retrospectivamente (período de 2 anos) um conjunto de 22 estudos SPECT ^{123}I FP-CIT (DaTSCAN®) efectuados em HPP-Medicina Molecular, SA. Foram considerados apenas os estudos tendo como indicação clínica a suspeita de Doença de Parkinson e não houve nenhuma distinção em termos de sexo e idade. O protocolo de aquisição de imagem foi rígido, protocolo interno de HPP-MM, SA., não havendo variação em termos de parâmetros de aquisição de imagem. As imagens foram anonimizadas, sendo retiradas destas qualquer tipo de informação relacionada com o doente que lhes deu origem.

7.2. Protocolo de aquisição e Processamento de Imagens SPECT

Os estudos SPECT seguem o protocolo instituído em HPP-Medicina Molecular, SA, sendo este baseado nas recomendações da Associação Europeia de Medicina Nuclear [96]. Após bloqueio tiroideu com soluto de lugol, foram administradas atividades entre 148 e 185 MBq de DaTSCAN®. As imagens são adquiridas cerca de 3,5 horas pós injeção, de acordo com os seguintes parâmetros:

- Matriz – 128*
- Raio rotação < 15 cm
- Órbita de 360°
- 120 projeções / 30 segundos

Tabela 1 – Parâmetros de reconstrução tomográfica dos conjuntos de imagens utilizados

Grupo	Tipo de reconstrução	Método de Chang	Filtro	Parâmetros do filtro	
				FC	P
1	FBP	Não	Butterworth	0,5	10
2	FBP	Não	Butterworth	1	5
3	FBP	Não	Butterworth	1	10
4	FBP	Não	Butterworth	0,5	5
5	FBP	Não	Hanning	0,7	-
6	FBP	Não	Hanning	1,2	-
7	FBP	Não	Hanning	1,5	-
8	FBP	Não	Hanning	1	-
9	FBP	Sim	Butterworth	0,5	10
10	FBP	Sim	Butterworth	1	5
11	FBP	Sim	Butterworth	1	10
12	FBP	Sim	Butterworth	0,5	5
13	FBP	Sim	Hanning	0,7	-
14	FBP	Sim	Hanning	1,2	-
15	FBP	Sim	Hanning	1,5	-
16	FBP	Sim	Hanning	1	-
17	IT	-	Butterworth	0,5	10
18	IT	-	Hanning	1,2	-

FBP- acrônimo do inglês "*Filtered Back Projection*" para Retroprojeção Filtrada; IT- Método Iterativo OSEM; FC – Frequência de Corte; P- Potência.

Foram geradas imagens tomográficas por retroprojeção filtrada (FBP), com filtro Butterworth e Hanning, com e sem atenuação pelo método de Chang (coeficiente de $0,11 \text{ cm}^{-1}$), e por OSEM (2 iterações) através da estação de tratamento Xeleris®, GE Healthcare, estação de trabalho dedicada ao processamento de imagem funcional e/ou metabólica. A Tabela 1 identifica os parâmetros utilizados para cada um dos filtros utilizados.

7.3. Métodos

I. Determinação dos Índices de Captação e Volumes de captação

O algoritmo computacional automático foi utilizado para o cálculo do IC e volume para cada estriado, em todos os conjuntos de imagens. Os dados foram tratados estatisticamente para determinação de diferenças significativas entre os diferentes conjuntos de imagem.

II. Segmentação dos estriados

No processo automático de análise da captação do ^{123}I -loflupano pelos estriados, estes são segmentados para alinhamento das imagens com a imagem média obtida a partir de uma base de doentes normais, e também para o cálculo das dimensões dos estriados.

A implementação de métodos quantitativos ou semi-quantitativos permitirá uma melhor avaliação deste tipo de estudos. Na tentativa de uma possível optimização do processo de segmentação do algoritmo computacional automático foram avaliadas técnicas de segmentação neste tipo de imagens.

Foram utilizados vários métodos de segmentação para determinação do volume dos estriados para o conjunto de 16 imagens (Tabela 19). Estes procedimentos foram implementados em Matlab® nas imagens *dicom* geradas. Para cada um dos métodos de segmentação foi determinado o volume dos estriados segmentados através da informação sobre o espaçamento entre cortes transaxiais e o tamanho do pixel contido nas imagens *dicom* utilizadas.

a. Segmentação Manual

O conjunto de imagens selecionadas foram analisadas visualmente, sendo os estriados segmentados manualmente pela manipulação dos níveis de intensidades da imagem. Os valores de intensidade de threshold para cada imagem escolhidos pelo operador foram utilizados para segmentar as estruturas de interesse.

b. Threshold definido de acordo com o método implementado no algoritmo computacional

O algoritmo computacional avaliado utiliza um valor de threshold dinâmico de acordo com a equação 17.

c. Threshold variável;

O valor de threshold para segmentação dos estriados foi definido tendo como base o valor de intensidade média em toda a região cefálica com exceção da região de interesse referente aos estriados. Foram utilizados 3 valores de threshold para segmentação dos estriados definidos como sendo 2, 2.5 e 3 x mBkg, em que mBkg corresponde ao valor de intensidade média em toda a região cefálica com exceção da região de interesse referente aos estriados.

d. Método de Otsu

Com o método de Otsu, operador global, o valor de limiar é obtido globalmente supondo que a imagem pode ser dividida em 2 classes, fundo e o objeto de interesse, considerando a variância entre as classes e a variância total. O método de Otsu foi implementado em Matlab® através da função *graytresh*. Esta função determina qual o threshold que minimiza a variância intra-classe dos pixels da imagem.

e. k-means

O algoritmo de clustering *k-means* é um método de clustering por partição desenvolvido por Mc Queen, em 1967. Este classifica ou agrupa n pixels na imagem baseado em atributos ou características em k números de grupos, clusters, atribuindo cada pixel na imagem ao cluster cujo valor médio está mais perto de si, normalmente distância Euclidiana. A principal desvantagem do método *k-means* é a necessidade de definição prévia do número correto de clusters. As vantagens do *k-means* são a sua fácil implementação e rápida convergência. O método foi utilizado, para segmentação dos estriados, com 4, 5 e 6 clusters de forma a determinar qual o número de clusters a utilizar. O método foi implementado em Matlab®, recorrendo à função *kmeans*. A distância euclidiana foi o parâmetro escolhido.

III. Similaridade

As imagens obtidas pelo método manual e pelo método implementado no algoritmo computacional automático foram comparadas com as restantes através do coeficiente de Dice para determinação da sua similaridade.

O coeficiente de Dice avalia a similaridade entre imagens através da avaliação da sobreposição espacial entre 2 imagens binárias. O seu valor varia entre 0 (nenhuma semelhança) e 1 (igual), sendo este obtido a partir da seguinte fórmula:

$$D = \frac{2|A \cap B|}{|A| + |B|} \quad (12)$$

7.4. Resultados e Discussão

Este capítulo diz respeito ao tratamento dos dados obtidos através da aplicação do protocolo experimental anteriormente definido. Os resultados apresentam-se divididos em 2 subtópicos. No primeiro são apresentados e analisados os resultados referentes ao estudo da influência do tipo de reconstrução na quantificação de estudos com ^{123}I -Ioflupano. No segundo são apresentados e analisados os resultados referentes ao estudo da influência dos métodos de segmentação na quantificação de volumes dos estriados.

Para análise estatística dos resultados obtidos através do procedimento experimental, recorreu-se ao software SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, IBM), versão 17.0.

7.4.1. Determinação do Índice de Captação e Volumes de captação

A retroprojeção filtrada permanece, ainda, como o método de reconstrução mais utilizado em Medicina Nuclear. É também o método de reconstrução recomendado pela *NEMA*. Contudo, pelo desenvolvimento de plataformas informáticas mais robustas e o desenvolvimento de algoritmos iterativos mais rápidos como o OSEM, os métodos iterativos têm vindo a apresentar-se como alternativa real à FBP [102]. A escolha do método de reconstrução a utilizar em cada tipo de estudo depende em primeiro lugar da experiência e protocolos instituídos em cada serviço de medicina nuclear e, também, da instrumentação disponível. A escolha do filtro a utilizar nas reconstruções tomográficas é, também, extremamente subjetivo. Pela literatura consultada, não existe uma norma na escolha deste, sendo os filtros Hanning e Butterworth os mais comumente utilizados [31, 103-105]. Os parâmetros de reconstrução das imagens SPECT incluídas neste estudo está relacionada com a experiência e rotina clínica em HPP-Medicina Molecular, SA., sendo a FBP o método de reconstrução mais utilizado, com recurso aos filtros Hanning e Butterworth.

A Figura 32 exemplifica o resultado das reconstruções dos SPECTs cerebrais incluídos no estudo por FBP, e filtrados com o filtro Butterworth. Em termos qualitativos/visuais, é possível verificar que nas imagens em que a FC é mais baixa ($FC=0,5$) as imagens estão mais suavizadas, com os contornos menos evidentes, resultado da eliminação das frequências mais altas na imagem, diminuindo o contraste. As imagens filtradas com FC igual a 1 estão menos suavizadas, sendo os seus contornos mais evidentes, com melhor contraste. É notório, também um aumento do número de contagens dos pixéis nas imagens quando aplicado o método de Chang para correção da atenuação, existindo uma compensação do centro da imagem para a periferia, aumentando dos valores de intensidades do centro da imagem, especialmente as contagens da região de fundo. Este aspecto é mais evidente nas imagens mais suavizadas, imagens 9 e 12. A Figura 33 pretende exemplificar o resultado da reconstrução por FBP e filtragem com o filtro Hanning e com variação da frequência de corte levando a um aumento ou diminuição da suavização na imagem. Mais uma vez, com a aplicação do método de Chang, existe uma compensação dos valores de contagens do centro da imagem para a periferia, sendo isso evidente nas imagens em que foi aplicado esta correcção relativamente às outras imagens. Analisando o perfil de contagens ao longo de uma linha transversal no centro da imagem é possível verificar o aumento no número de contagens da imagem, Figura 34. Em doentes com baixa captação no estriado, a compensação feita pela correção da atenuação e consequente aumento do número de contagens da região de fundo, fará com que haja maior influência da região de fundo no cálculo do IC. Na Figura 35 estão 2 exemplos das reconstruções iterativas utilizadas. As imagens do grupo 17 e 18 foram reconstruídos iterativamente pelo método OSEM, com 2 iterações e com filtros Butterworth e Hanning. Qualitativamente, as imagens apresentam-se mais uniformes, com menor ruído e com um melhor contraste entre objecto/região de fundo, entre os estriados e o restante cérebro.

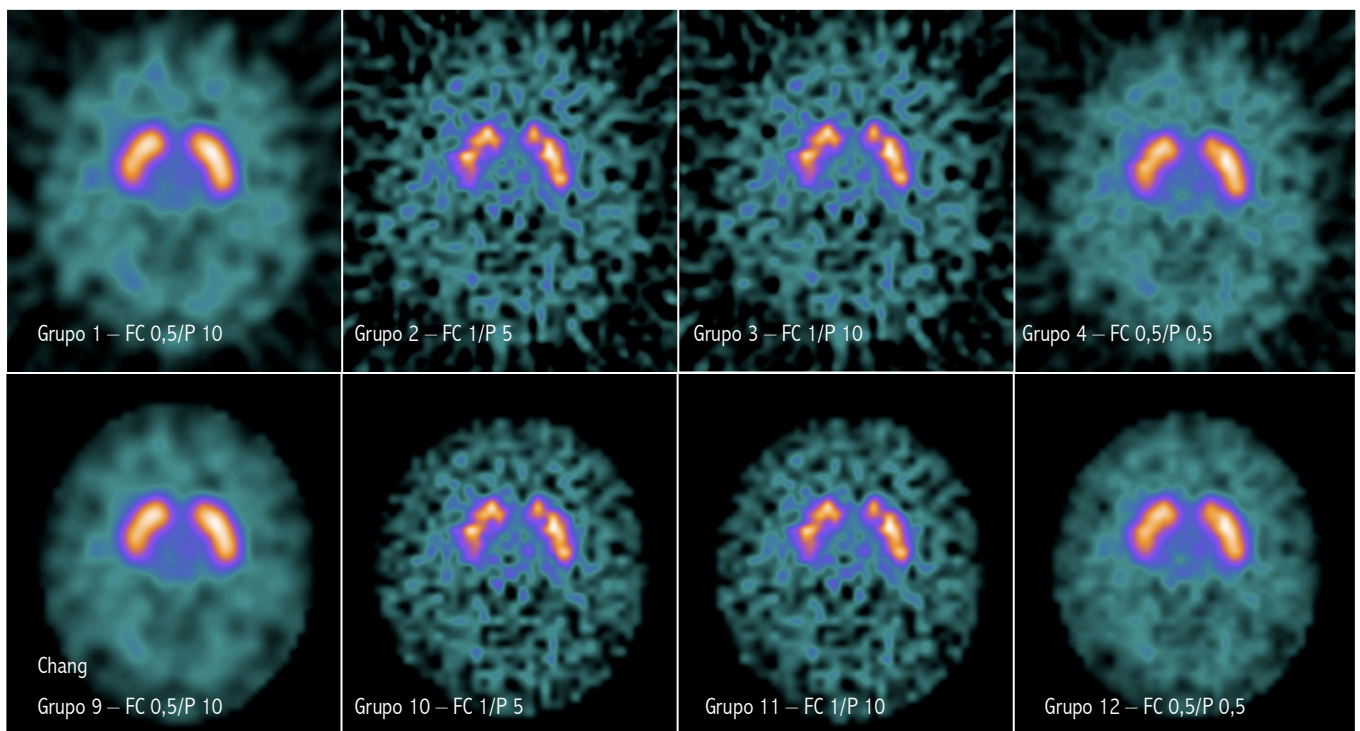


Figura 32 – Grupos de Imagens reconstruídas com filtro Butterworth, grupo 1 a 4 e 9 a 12.

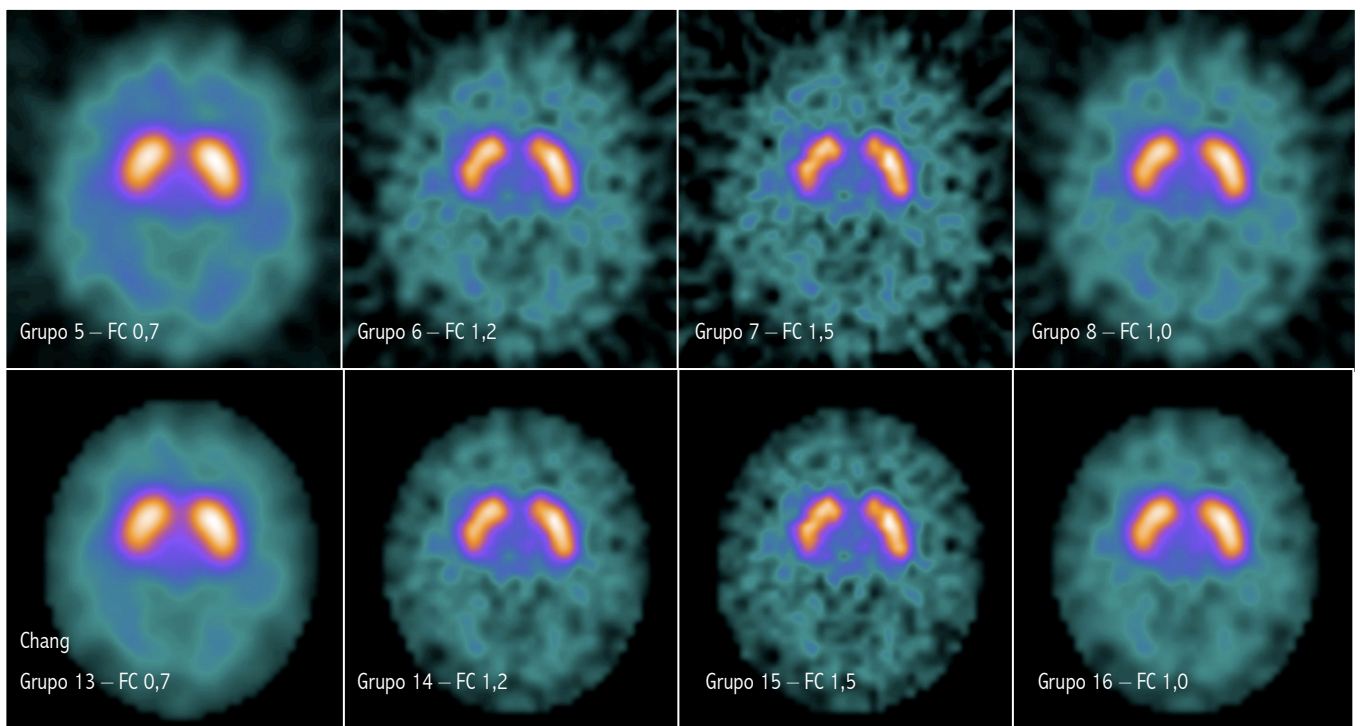


Figura 33 – Grupos de Imagens reconstruídas com filtro Hanning,, grupo 5 a 8 e 13 a 16.

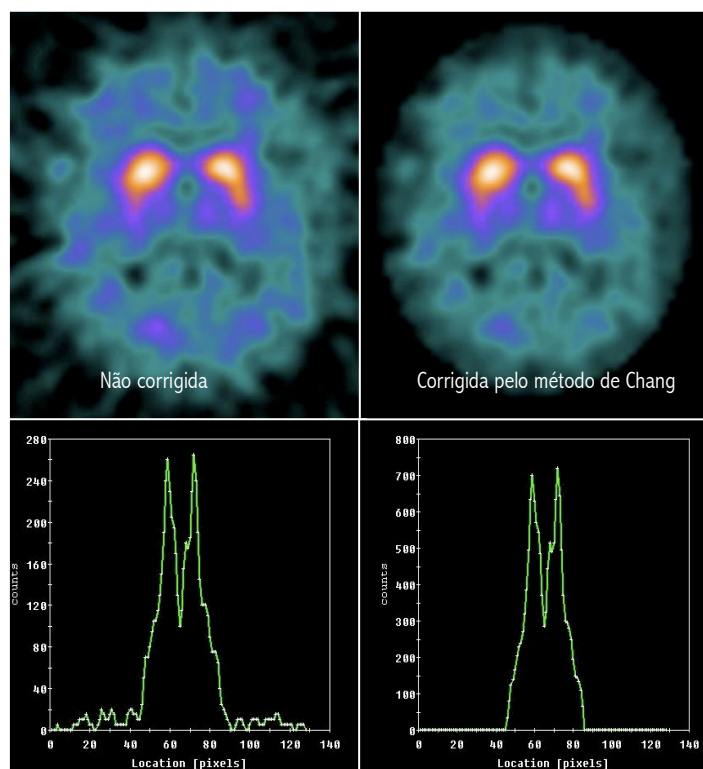


Figura 34 – Imagem transaxial da distribuição do ^{123}I -lobupano, com e sem correção pelo método de Chang, e visualização do perfil de contagens ao longo do centro da imagem onde é notório o ganho de contagens pela aplicação do método de correção.

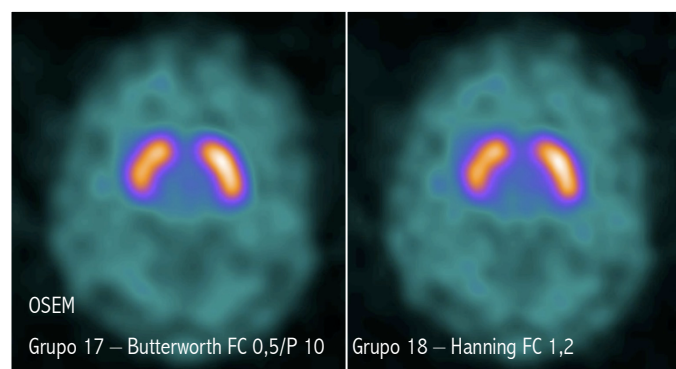


Figura 35 – Grupo de imagens reconstruídas pelo método iterativo OSEM, grupo 17 e 18.

Na tabela 2 e 3 são apresentados os resultados da aplicação do algoritmo computacional a todos os conjuntos de imagens para cálculo dos ICs à esquerda e à direita. O teste estatístico *ANOVA* foi aplicado para análise da variância dos valores obtidos. Na comparação dos valores obtidos para determinação dos ICs não foram encontradas diferenças significativas com $p=0.121$ à esquerda, e $p=0.301$ à direita. Pela distribuição gráfica dos valores médios dos ICs calculados, Figura 36, observa-se uma distribuição uniforme, sendo mais altos quando as reconstruções são corrigidas para a atenuação pelo método de Chang. Estes variam entre o valor mínimo 0,04, pertencente aos grupos 5,6, e o valor máximo 0,76 pertencente ao grupo 13, Tabela 2 e 3.

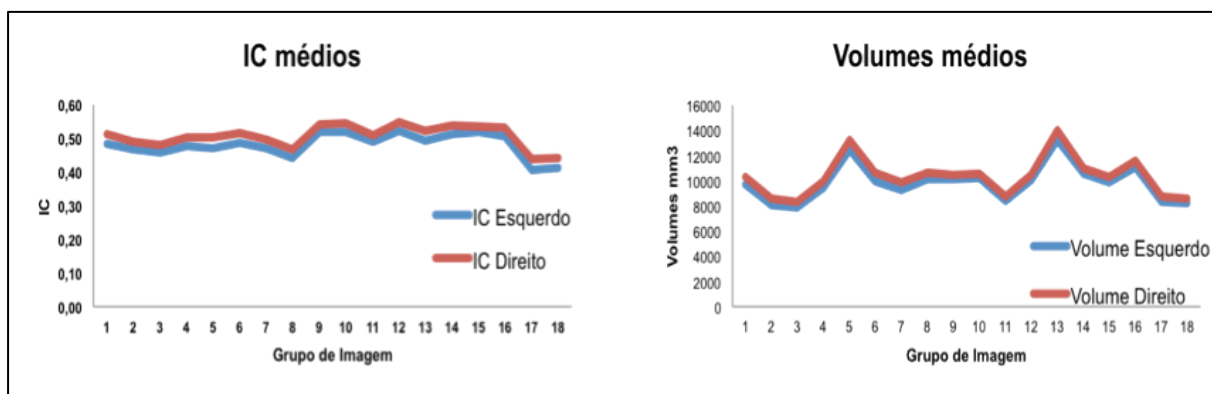


Figura 36 – Representação gráfica dos valores médios dos IC e volumes dos estriados.

Tabela 2 – Valores obtidos pela aplicação do algoritmo para o cálculo dos ICs à esquerda.

	Índices de Captação à Esquerda																	
	Grupo de Imagem																	
Doente	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
1	0,20	0,18	0,17	0,17	0,20	0,52	0,21	0,13	0,18	0,20	0,18	0,20	0,20	0,19	0,20	0,19	0,12	0,12
2	0,56	0,53	0,53	0,55	0,51	0,54	0,54	0,52	0,60	0,61	0,58	0,60	0,57	0,59	0,61	0,59	0,47	0,47
3	0,33	0,27	0,27	0,33	0,39	0,30	0,31	0,39	0,47	0,46	0,43	0,48	0,43	0,47	0,46	0,47	0,34	0,36
4	0,50	0,49	0,49	0,51	0,46	0,50	0,51	0,47	0,59	0,59	0,60	0,59	0,56	0,59	0,59	0,55	0,44	0,45
5	0,32	0,35	0,35	0,34	0,75	0,67	0,34	0,30	0,38	0,38	0,41	0,38	0,39	0,39	0,38	0,36	0,29	0,28
6	0,48	0,43	0,43	0,47	0,44	0,46	0,46	0,45	0,51	0,50	0,47	0,50	0,46	0,48	0,50	0,48	0,39	0,39
7	0,47	0,45	0,48	0,46	0,04	0,04	0,46	0,09	0,21	0,21	0,21	0,21	0,20	0,21	0,21	0,18	0,06	0,04
8	0,51	0,52	0,39	0,53	0,58	0,53	0,36	0,37	0,48	0,47	0,43	0,46	0,43	0,44	0,47	0,43	0,30	0,30
9	0,35	0,37	0,37	0,35	0,34	0,35	0,35	0,33	0,44	0,46	0,45	0,47	0,42	0,44	0,46	0,43	0,32	0,32
10	0,61	0,58	0,58	0,61	0,59	0,60	0,60	0,60	0,65	0,65	0,59	0,65	0,64	0,64	0,65	0,64	0,59	0,59
11	0,53	0,50	0,51	0,52	0,48	0,51	0,51	0,51	0,59	0,61	0,51	0,61	0,57	0,59	0,61	0,59	0,50	0,55
12	0,57	0,57	0,57	0,57	0,54	0,56	0,57	0,56	0,63	0,63	0,63	0,65	0,63	0,63	0,63	0,62	0,56	0,57
13	0,46	0,43	0,43	0,46	0,42	0,45	0,45	0,44	0,50	0,48	0,42	0,49	0,45	0,48	0,48	0,47	0,40	0,41
14	0,58	0,55	0,53	0,59	0,59	0,58	0,58	0,57	0,68	0,65	0,58	0,69	0,67	0,68	0,65	0,68	0,53	0,54
15	0,46	0,44	0,44	0,46	0,42	0,45	0,45	0,44	0,48	0,48	0,43	0,48	0,44	0,46	0,48	0,46	0,41	0,42
16	0,60	0,60	0,59	0,59	0,57	0,59	0,59	0,59	0,70	0,70	0,67	0,67	0,67	0,68	0,70	0,69	0,57	0,58
17	0,55	0,54	0,54	0,55	0,49	0,52	0,54	0,54	0,63	0,64	0,59	0,64	0,59	0,62	0,64	0,62	0,49	0,51
18	0,33	0,33	0,32	0,33	0,32	0,68	0,33	0,34	0,36	0,34	0,34	0,35	0,34	0,35	0,34	0,35	0,32	0,33
19	0,49	0,49	0,48	0,49	0,44	0,54	0,48	0,47	0,55	0,55	0,57	0,55	0,50	0,54	0,55	0,53	0,46	0,47
20	0,47	0,47	0,48	0,47	0,45	0,46	0,47	0,47	0,56	0,57	0,55	0,56	0,57	0,56	0,57	0,56	0,41	0,41
21	0,70	0,68	0,68	0,70	0,64	0,32	0,69	0,68	0,71	0,72	0,65	0,71	0,67	0,69	0,72	0,69	0,59	0,59
22	0,53	0,48	0,44	0,44	0,69	0,53	0,53	0,43	0,55	0,54	0,49	0,55	0,49	0,54	0,54	0,52	0,39	0,40
Máximo	0,70	0,68	0,68	0,70	0,75	0,68	0,69	0,68	0,71	0,72	0,67	0,71	0,67	0,69	0,72	0,69	0,59	0,59
Mínimo	0,20	0,18	0,17	0,17	0,04	0,04	0,21	0,09	0,18	0,20	0,18	0,20	0,20	0,19	0,20	0,18	0,06	0,04
Média	0,48	0,47	0,46	0,48	0,47	0,49	0,47	0,44	0,52	0,52	0,49	0,52	0,49	0,51	0,52	0,50	0,41	0,41
Desvio padrão	0,12	0,11	0,12	0,12	0,16	0,14	0,11	0,14	0,14	0,14	0,13	0,14	0,14	0,14	0,14	0,14	0,14	0,14

Tabela 3 – Valores obtidos pela aplicação do algoritmo para o cálculo dos ICs à direita

Doente	Índices de Captação à Direita																	
	Grupo de Imagem																	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
1	0,30	0,26	0,26	0,26	0,30	0,65	0,32	0,23	0,28	0,31	0,26	0,31	0,30	0,30	0,30	0,28	0,22	0,22
2	0,62	0,55	0,55	0,59	0,57	0,59	0,58	0,58	0,67	0,67	0,61	0,67	0,64	0,65	0,64	0,66	0,54	0,54
3	0,34	0,30	0,30	0,35	0,40	0,32	0,34	0,42	0,47	0,48	0,47	0,52	0,45	0,50	0,48	0,49	0,38	0,40
4	0,47	0,45	0,45	0,47	0,44	0,47	0,47	0,44	0,55	0,55	0,53	0,55	0,53	0,55	0,54	0,51	0,45	0,45
5	0,26	0,30	0,30	0,28	0,67	0,58	0,29	0,25	0,32	0,32	0,30	0,32	0,33	0,33	0,34	0,31	0,24	0,24
6	0,41	0,36	0,36	0,40	0,38	0,39	0,39	0,38	0,42	0,41	0,40	0,41	0,39	0,40	0,40	0,40	0,32	0,32
7	0,49	0,45	0,48	0,47	0,05	0,05	0,47	0,09	0,21	0,20	0,19	0,20	0,20	0,21	0,19	0,18	0,06	0,04
8	0,50	0,50	0,35	0,52	0,60	0,53	0,33	0,32	0,41	0,41	0,38	0,41	0,37	0,39	0,41	0,38	0,28	0,28
9	0,35	0,36	0,36	0,35	0,35	0,35	0,35	0,34	0,46	0,47	0,46	0,48	0,45	0,45	0,45	0,44	0,32	0,32
10	0,63	0,59	0,58	0,62	0,62	0,61	0,61	0,62	0,69	0,68	0,61	0,68	0,68	0,67	0,67	0,68	0,61	0,61
11	0,59	0,56	0,56	0,58	0,54	0,57	0,57	0,57	0,66	0,68	0,57	0,69	0,65	0,66	0,64	0,67	0,56	0,50
12	0,58	0,58	0,58	0,58	0,55	0,57	0,58	0,57	0,64	0,64	0,64	0,67	0,65	0,65	0,66	0,64	0,56	0,56
13	0,50	0,47	0,47	0,50	0,46	0,49	0,49	0,49	0,53	0,52	0,47	0,52	0,49	0,51	0,52	0,51	0,45	0,45
14	0,65	0,60	0,60	0,65	0,65	0,65	0,64	0,64	0,73	0,70	0,63	0,75	0,74	0,75	0,70	0,75	0,63	0,63
15	0,58	0,56	0,56	0,59	0,54	0,57	0,57	0,56	0,60	0,59	0,54	0,59	0,54	0,57	0,58	0,57	0,51	0,52
16	0,63	0,64	0,63	0,63	0,60	0,62	0,63	0,63	0,72	0,72	0,70	0,70	0,69	0,70	0,71	0,71	0,61	0,61
17	0,55	0,53	0,53	0,55	0,50	0,52	0,54	0,54	0,60	0,60	0,54	0,60	0,58	0,59	0,58	0,60	0,47	0,49
18	0,44	0,44	0,44	0,44	0,42	0,72	0,43	0,44	0,48	0,47	0,48	0,48	0,47	0,47	0,48	0,47	0,43	0,44
19	0,50	0,49	0,49	0,50	0,46	0,55	0,49	0,49	0,57	0,57	0,59	0,56	0,53	0,55	0,56	0,55	0,46	0,47
20	0,54	0,54	0,54	0,54	0,52	0,53	0,54	0,54	0,62	0,62	0,59	0,62	0,63	0,62	0,62	0,61	0,48	0,48
21	0,74	0,71	0,71	0,73	0,68	0,43	0,72	0,71	0,75	0,75	0,69	0,74	0,70	0,76	0,74	0,73	0,66	0,66
22	0,57	0,52	0,45	0,45	0,74	0,58	0,58	0,46	0,58	0,57	0,53	0,57	0,52	0,57	0,58	0,55	0,43	0,43
Máximo	0,74	0,71	0,71	0,73	0,74	0,72	0,72	0,71	0,75	0,75	0,70	0,75	0,74	0,76	0,74	0,75	0,66	0,66
Mínimo	0,26	0,26	0,26	0,26	0,05	0,05	0,29	0,09	0,21	0,20	0,19	0,20	0,20	0,21	0,19	0,18	0,06	0,04
Média	0,51	0,49	0,48	0,50	0,50	0,52	0,50	0,47	0,54	0,54	0,51	0,55	0,52	0,54	0,54	0,53	0,44	0,44
Desvio padrão	0,12	0,12	0,12	0,12	0,15	0,14	0,12	0,15	0,15	0,15	0,14	0,15	0,14	0,15	0,14	0,15	0,15	0,15

Na figura 37 e 38 estão representados graficamente os valores de ICs, à esquerda e à direita. A partir do relatório médico de cada paciente, estes foram classificados como tendo uma distribuição anormal do radiofármaco no estriado, a vermelho, e sem alterações na distribuição do radiofármaco no estriado, a verde. Os valores obtidos manualmente dos ICs de captação presentes no relatório estão também representados (grupo 19 nas Figuras 37 e 38). É possível uma percepção visual da ordenação dos valores de IC e assim separar pacientes com distribuições normais de pacientes com distribuições anormais. Observa-se uma predominância de valores mais baixos para distribuições do radiofármaco classificadas como anormais. Em alguns grupos de imagem é possível verificar uma clara separação entre normal e anormal, pior no caso dos grupos em que não foi efectuada a correcção da atenuação, mais flagrante na Figura 38. A título de exemplo, podemos considerar o grupo 8 (Gráfico 1), em que abaixo do valor de IC 0,47 apenas um doente foi classificado como normal com IC inferior a outros classificados como anormais.

No grupo de imagens 5 e 6 existem 2 valores altos de IC correspondentes a pacientes com distribuição anormal do radiofármaco no estriado. O valor alto de IC terá sido sobrevalorizado pelo mau alinhamento das imagens reconstruídas. O algoritmo computacional não foi capaz de alinhar corretamente as imagens com a base de dados de normais devido à baixa captação do radiofármaco nos estriados, pelo que os ICs estão incorretos.

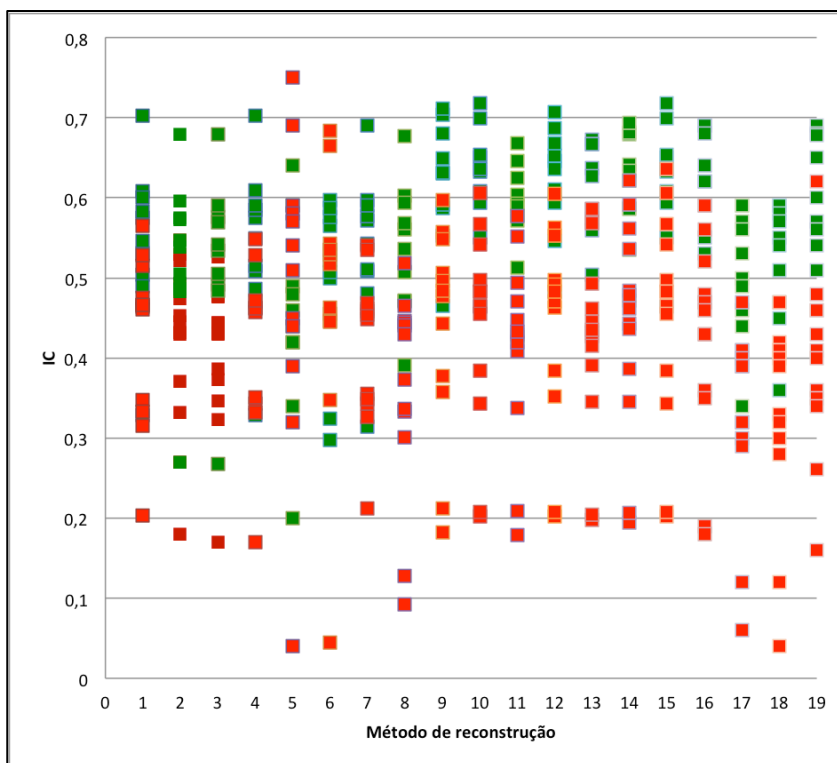


Figura 37 – Representação gráfica dos valores de IC obtidos para o estriado esquerdo. De acordo com o relatório médico de cada paciente, estes foram classificados como tendo uma distribuição normal, a verde, e como tendo uma distribuição anormal, a vermelho, do radiofármaco. O grupo 19 diz respeito aos valores de IC obtidos a partir do relatório médico.

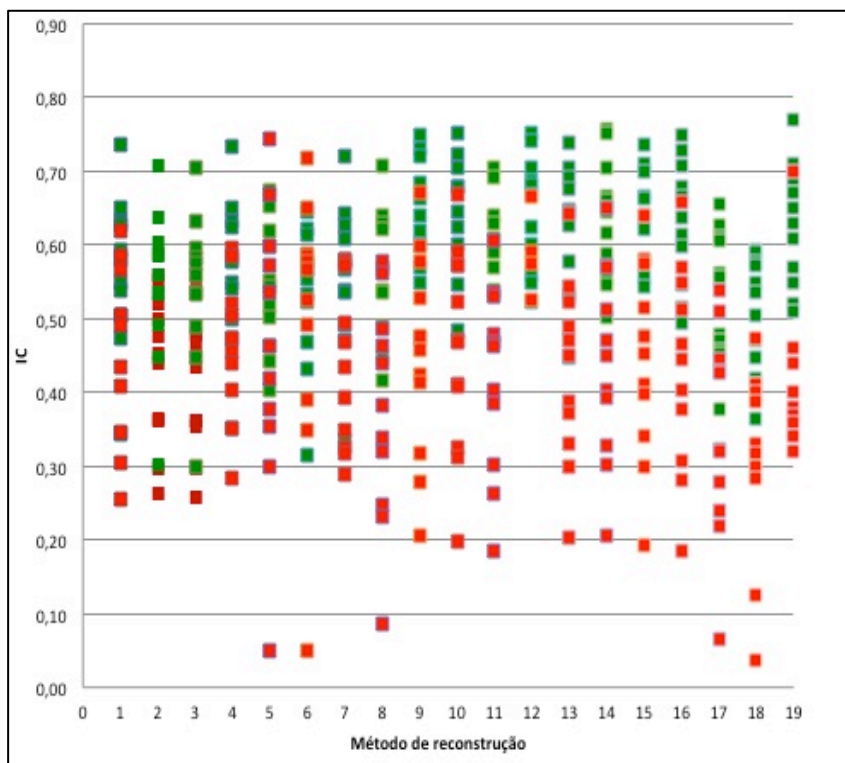


Figura 38 – Representação gráfica dos valores de IC obtidos para o estriado direito. De acordo com o relatório médico de cada paciente, estes foram classificados como tendo uma distribuição normal, a verde, e como tendo uma distribuição anormal, a vermelho, do radiofármaco. O grupo 19 diz respeito aos valores de IC obtidos a partir do relatório médico.

De acordo com a distribuição do radiofármaco no estriado, um dos pacientes incluídos neste estudo foi classificado como tendo fraca definição do putâmen posterior do hemisfério cerebral esquerdo mas com definição razoável do restante estriado homolateral. O valor de IC obtido manualmente foi de 0,62 à esquerda. De acordo com o valor 0,5 como limite da normalidade [98], os índices de captação calculados são semelhantes aos normais, mas os achados descritos no putâmen posterior, à esquerda, podem traduzir doença, segundo o respectivo relatório médico. Na Figura 39, os valores de IC e volumes da distribuição do radiofármaco no estriado esquerdo estão ordenados de forma decrescente, assinalados com cor verde para distribuições normais e com cor vermelha para distribuições anormais do radiofármaco. Os valores de IC e volumes relativos ao paciente referido anteriormente foram assinalados com a cor amarela. Como no cálculo manual do IC para este paciente, o algoritmo classificou-o também como tendo um valor alto de IC.

Índices de Captação à Esquerda																		Quantificação Manual Ordenada
Grupo de Imagem																		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
0,70	0,68	0,68	0,70	0,75	0,68	0,69	0,68	0,71	0,72	0,67	0,71	0,67	0,69	0,72	0,69	0,59	0,59	Ordenada
0,61	0,60	0,59	0,61	0,69	0,67	0,60	0,60	0,70	0,70	0,65	0,69	0,67	0,68	0,70	0,69	0,59	0,59	0,69
0,60	0,58	0,58	0,59	0,64	0,60	0,59	0,59	0,68	0,65	0,63	0,67	0,67	0,68	0,65	0,68	0,57	0,58	0,68
0,58	0,57	0,57	0,59	0,59	0,59	0,58	0,57	0,65	0,65	0,60	0,65	0,64	0,64	0,65	0,64	0,56	0,57	0,678
0,57	0,55	0,54	0,57	0,59	0,58	0,57	0,56	0,63	0,64	0,59	0,65	0,63	0,63	0,64	0,62	0,53	0,55	0,65
0,56	0,54	0,53	0,55	0,58	0,56	0,54	0,54	0,63	0,63	0,59	0,64	0,59	0,62	0,63	0,62	0,50	0,54	0,62
0,55	0,53	0,53	0,55	0,57	0,54	0,54	0,52	0,60	0,61	0,58	0,61	0,57	0,59	0,61	0,59	0,49	0,51	0,6
0,53	0,52	0,51	0,53	0,54	0,54	0,53	0,51	0,59	0,61	0,58	0,60	0,57	0,59	0,61	0,59	0,47	0,47	0,57
0,53	0,50	0,49	0,52	0,51	0,53	0,51	0,47	0,59	0,59	0,57	0,59	0,57	0,59	0,59	0,56	0,46	0,47	0,56
0,51	0,49	0,48	0,51	0,49	0,53	0,51	0,47	0,56	0,57	0,55	0,56	0,56	0,56	0,57	0,55	0,44	0,45	0,54
0,50	0,49	0,48	0,49	0,48	0,52	0,48	0,47	0,55	0,55	0,51	0,55	0,50	0,54	0,55	0,53	0,41	0,42	0,51
0,49	0,48	0,48	0,47	0,46	0,52	0,47	0,45	0,55	0,54	0,49	0,55	0,49	0,54	0,54	0,52	0,41	0,41	0,48
0,48	0,47	0,44	0,47	0,45	0,51	0,46	0,44	0,51	0,50	0,47	0,50	0,46	0,48	0,50	0,48	0,40	0,41	0,46
0,47	0,45	0,44	0,46	0,44	0,50	0,46	0,44	0,50	0,48	0,45	0,49	0,45	0,48	0,48	0,47	0,39	0,40	0,46
0,47	0,44	0,43	0,46	0,44	0,46	0,45	0,43	0,48	0,48	0,43	0,48	0,44	0,47	0,48	0,47	0,39	0,39	0,43
0,46	0,43	0,43	0,46	0,42	0,46	0,45	0,39	0,48	0,47	0,43	0,48	0,43	0,46	0,47	0,46	0,34	0,36	0,41
0,46	0,43	0,39	0,44	0,42	0,45	0,36	0,37	0,47	0,46	0,43	0,47	0,43	0,44	0,46	0,43	0,32	0,33	0,4
0,35	0,37	0,37	0,35	0,39	0,45	0,35	0,34	0,44	0,46	0,42	0,46	0,42	0,44	0,46	0,43	0,32	0,32	0,36
0,33	0,35	0,35	0,34	0,34	0,35	0,34	0,33	0,38	0,38	0,41	0,38	0,39	0,39	0,38	0,36	0,30	0,28	0,35
0,33	0,33	0,32	0,33	0,32	0,32	0,33	0,30	0,36	0,34	0,34	0,35	0,34	0,35	0,34	0,35	0,29	0,12	0,34
0,32	0,27	0,27	0,33	0,20	0,30	0,31	0,13	0,21	0,21	0,21	0,21	0,20	0,21	0,21	0,19	0,12	0,04	0,261
0,20	0,18	0,17	0,17	0,04	0,04	0,21	0,09	0,18	0,20	0,18	0,20	0,20	0,19	0,20	0,18	0,06	0,30	0,16

Volume do Estriado Esquerdo																		Quantificação Manual Ordenada
Grupo de Imagem																		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
13621,40	11298,30	11376,20	2304,46	21198,60	6693,49	13118,10	13943,30	14519,60	14159,00	12608,00	14159,00	4733,01	14086,00	13699,30	15286,10	12083,40	14128,00	0,69
13351,80	11214,90	11190,70	12337,40	16909,50	13380,80	12333,00	13893,00	14046,70	13381,50	12155,80	13437,30	18468,80	13846,10	12996,10	15014,50	11744,30	12032,40	
13349,80	10837,80	10759,90	12610,10	16449,70	13238,10	12103,40	13702,00	14023,90	13222,20	11421,70	13248,40	18089,70	13725,40	12845,90	14742,90	11460,30	11967,60	0,68
12701,10	10604,10	10484,90	12588,70	16159,50	12978,20	11974,50	13470,40	13059,50	13179,50	11321,70	12914,80	16951,60	13590,30	12710,70	14523,70	11181,10	11838,00	
11966,90	10395,90	10436,60	12558,40	15626,60	12929,30	11346,50	12951,30	12748,70	12970,60	11285,90	12889,30	16469,70	13182,90	12369,50	13728,20	10844,70	10795,10	0,678
11529,20	10018,20	9734,17	12043,50	14865,60	12894,10	11205,20	12326,80	12406,10	12683,20	10704,10	12567,40	16304,30	12903,10	12120,00	13517,30	10435,20	10013,40	
11436,80	9842,40	9721,76	11598,10	14716,70	12642,50	11017,70	12287,50	12276,50	12242,70	10612,40	12051,70	16202,20	12839,60	12089,60	13472,50	9948,56	9865,15	0,67
11104,60	9836,88	8849,06	11241,80	14695,40	12597,70	10780,60	12179,90	12188,90	12045,50	9496,35	11538,20	16142,30	12597,70	12057,90	13387,00	9741,75	9758,99	
10877,10	8713,95	8302,41	11058,40	14606,40	11827,70	10636,50	12045,50	11449,20	11682,20	9080,68	10924,70	15685,90	11909,00	11039,10	12740,40	9320,57	9280,58	0,62
10103,00	8213,49	7995,65	9847,91	14293,50	11670,50	9956,14	10748,90	11037,70	11188,70	8511,28	10612,40	15218,60	11696,00	10755,10	11554,00	8616,06	8445,10	
9896,85	8146,62	7968,08	9845,15	13957,80	11242,40	9541,16	10739,20	10693,70	10554,50	7995,65	10520,00	14046,00	10752,30	10080,20	11503,00	8411,33	8239,68	0,62
9856,18	8086,65	7662,70	9721,76	13653,80	10208,40	9533,57	9307,47	9306,09	9632,15	7741,29	9752,09	13845,40	10200,90	9989,23	10522,10	8396,16	8201,08	
9139,96	7677,18	7615,83	9681,09	13288,40	9938,90	9430,86	9100,67	9298,51	9550,12	7163,62	9733,48	13577,90	10060,90	9164,78	10145,00	8038,39	7579,98	0,62
8739,45	6864,45	6971,99	8715,33	12435,00	9541,16	8263,12	9005,54	9002,09	9192,35	7013,35	9192,35	12721,10	9435,00	9022,08	10061,60	7658,57	7451,77	
8712,57	6811,37	6681,77	8689,82	11657,40	9342,63	8072,86	8798,74	8891,11	9123,42	6963,02	8862,84	12440,50	9337,80	8267,94	10055,40	7308,38	7431,77	0,678
8628,47	6588,02	6652,13	8573,32	10843,30	9158,57	7768,86	8758,75	8880,77	8798,74	6938,90	8802,87	11794,60	9241,98	8121,11	9922,36	7152,59	7152,00	
8344,46	6381,22	6358,47	8505,77	10054,70	8967,62	7289,77	8690,51	8716,70	8258,29	6781,04	8242,44	11157,00	9200,62	8003,24	9699,01	7083,66	6821,02	0,65
8162,48	6319,18	6122,03	7990,83	9579,76	8844,92	7134,67	8409,26	8166,61	8207,28	6694,18	8207,28	10628,20	8423,74	7937,75	9091,02	6787,24	6470,83	
6850,66	6216,47	6095,83	7966,01	9159,95	8284,49	7059,53	7287,70	7005,76	7619,28	6601,81	7619,28	10404,90	7860,54	7496,57	8007,37	5852,50	5483,70	0,62
6271,62	5871,80	5092,84	7662,70	6883,06	7215,32	6927,18	6767,94	6601,81	7309,07	6407,42	7309,07	10304,30	7743,36	7363,53	7883,29	5045,28	4804,01	
5001,16	5356,17	4861,92	6925,80	3201,30	5220,37	5245,88	5293,44	5262,42	5593,30	5080,44	5627,08	9456,37	5460,95	5469,91	5496,80	3535,63	3686,59	0,62
3281,26	2824,92	2304,46	5356,17	0,00	0,00	3332,27	2869,03	3871,33	3670,05	2894,54	3670,05	7183,61	3722,44	3462,55	3798,26	3111,68	3170,27	

Figura 39 – Ordenação dos valores de IC e volumes da distribuição radiofármaco no estriado esquerdo. De acordo com o relatório médico de cada paciente, estes foram classificados como tendo uma distribuição normal, a verde, e como tendo uma distribuição anormal, a vermelho, do radiofármaco. A cor amarelo diz respeito a um doente com IC alto mas com distribuição anormal do radiofármaco.

Embora não tenham sido encontradas diferenças significativas no cálculo dos ICs não foi possível encontrar uma tendência clara na separação dos valores referentes a pacientes com alterações na distribuição do radiofármaco e doentes sem alterações tendo em

conta a comparação dos valores obtidos automaticamente com a avaliação efetuada pelo observador experiente, o médico especialista em Medicina Nuclear. Dentro do mesmo grupo de imagem existem valores de IC anormais superiores aos valores de IC de pacientes considerados normais. A não separação clara entre pacientes com uma distribuição normal e anormal pode ser explicado por diversos factores. Factores clínicos, pois a definição de normal é feita pela forma dos estriados e a falta de experiência clínica pode ser vital; o diagnóstico de normal é feito sem recurso a seguimento dos pacientes e muito menos ao resultado anatomopatológico. Factores técnicos, a farmacocinética varia com o doente, assim como pode variar o tempo entre injeção e aquisição das imagens, levando a variações da distribuição do radiofármaco, especialmente em regiões com captação não específica, regiões para colocação da ROI de fundo/background; artefactos de movimento do doente; distância entre detectores e cérebro do doente, posicionamento e falta de cuidado com a manutenção das áreas das ROIs durante o cálculo do IC. Podem existir, também, factores relacionados com má calibração da instrumentação utilizada e contaminação por radiação de fundo (fontes externas ao doente, como é o caso de contaminações radioativas) existente durante o processo de aquisição de imagem.

Dickson [106] estudou a influência da reconstrução iterativa das imagens tomográficas na quantificação. Foram estudados quais os parâmetros ideais de reconstrução iterativa (número de iterações) e estas foram comparadas com a FBP. O problema chave na utilização de métodos iterativos é o número de iterações. Um número insuficiente de iterações levará a que os valores dos voxéis na imagem reconstruída não cheguem a convergir e por isso a quantificação poderá não ser correta no caso deste tipo de estudos. Um elevado número de iterações poderá levar a um aumento do ruído nas imagens reconstruídas. Os seus resultados demonstraram que se um algoritmo iterativo for bem optimizado poderá levar a melhor resultados comparativamente aos métodos analíticos. Factor importante quando estudos sequenciais e comparativos são necessários [106]. A incorporação de factores de correção para a radiação dispersa e correção para a atenuação utilizando métodos de transmissão, entre outros, é outra vantagem associada a este tipo de métodos relativamente à FBP. Com os resultados obtidos, não parece existir nenhuma diferença significativa pela utilização de métodos iterativos na reconstrução das imagens SPECT para determinação dos ICs.

Correlacionando os ICs obtidos para o mesmo filtro e variando a correção para a atenuação, Figura 40 e 41, é possível verificar que não existe uma relação de linearidade nos valores de IC obtidos exceto quando se utiliza o filtro Hanning e FC 1,0. Embora não tenham sido detetadas diferenças globais significativas quando todos os métodos são comparados, pelos gráficos dispersão da Figura 40 e 41, o IC é influenciado e dependente da correção para a atenuação. Existe, contudo, robustez na utilização da reconstrução por FBP e utilização do filtro Hannig com FC 1,0, o seu comportamento é constante com e sem aplicação da correção para a atenuação. No caso da utilização de métodos iterativos, existe uma boa correlação entre os dois tipos de reconstrução utilizados para os valores obtidos no grupo 17 e 18.

Com a metodologia adotada e atendendo ao objectivo da componente experimental deste trabalho experimental, não é possível determinar se existe alguma vantagem na implementação das reconstruções iterativas para avaliação dos IC com este software estudado. Apenas é possível concluir que, de uma forma geral, reconstruções por FBP e iterativas não têm um impacto significativo no cálculo dos ICs do ^{123}I -Ioflupano. Os seus resultados são semelhantes, existindo na literatura estudos sobre as vantagens das reconstruções iterativas relativamente à FBP, como por exemplo o ganho na resolução das imagens obtidas [107], em que é obtida uma melhor separação entre o caudado e o putâmen. Embora a utilização de métodos iterativos esteja a crescer, dependendo a sua utilização da instrumentação utilizada e experiência do especialista em Medicina Nuclear, a FBP ainda se mantém como o método preferencial para reconstrução deste tipo de estudos, pelo que a utilização do filtro Hanning com FC 1.0 mostrou-se mais robusto que os restantes utilizados.

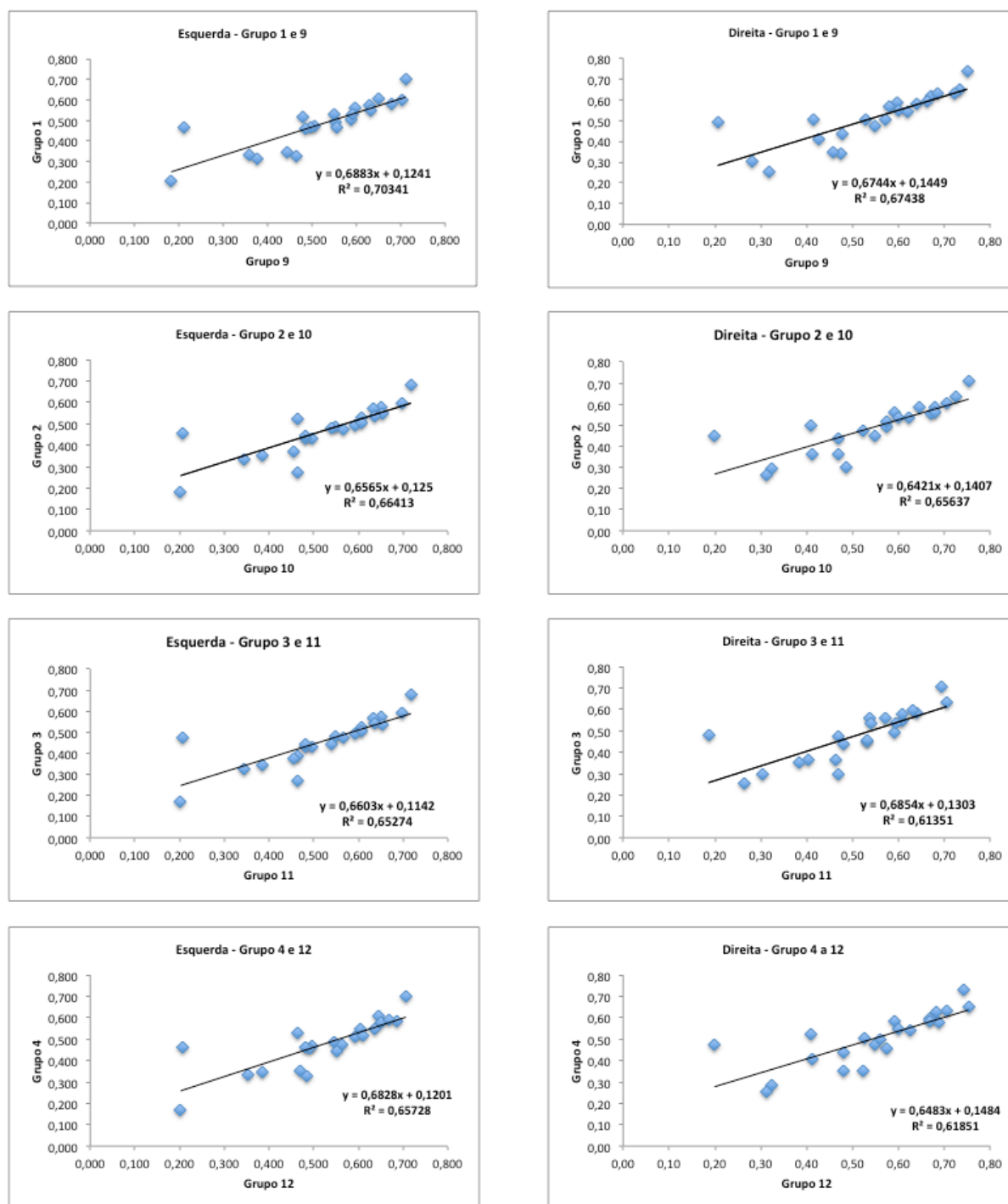


Figura 40 – Gráficos de dispersão dos valores de ICs obtidos no grupo 1 a 4 em função da correção para atenuação.

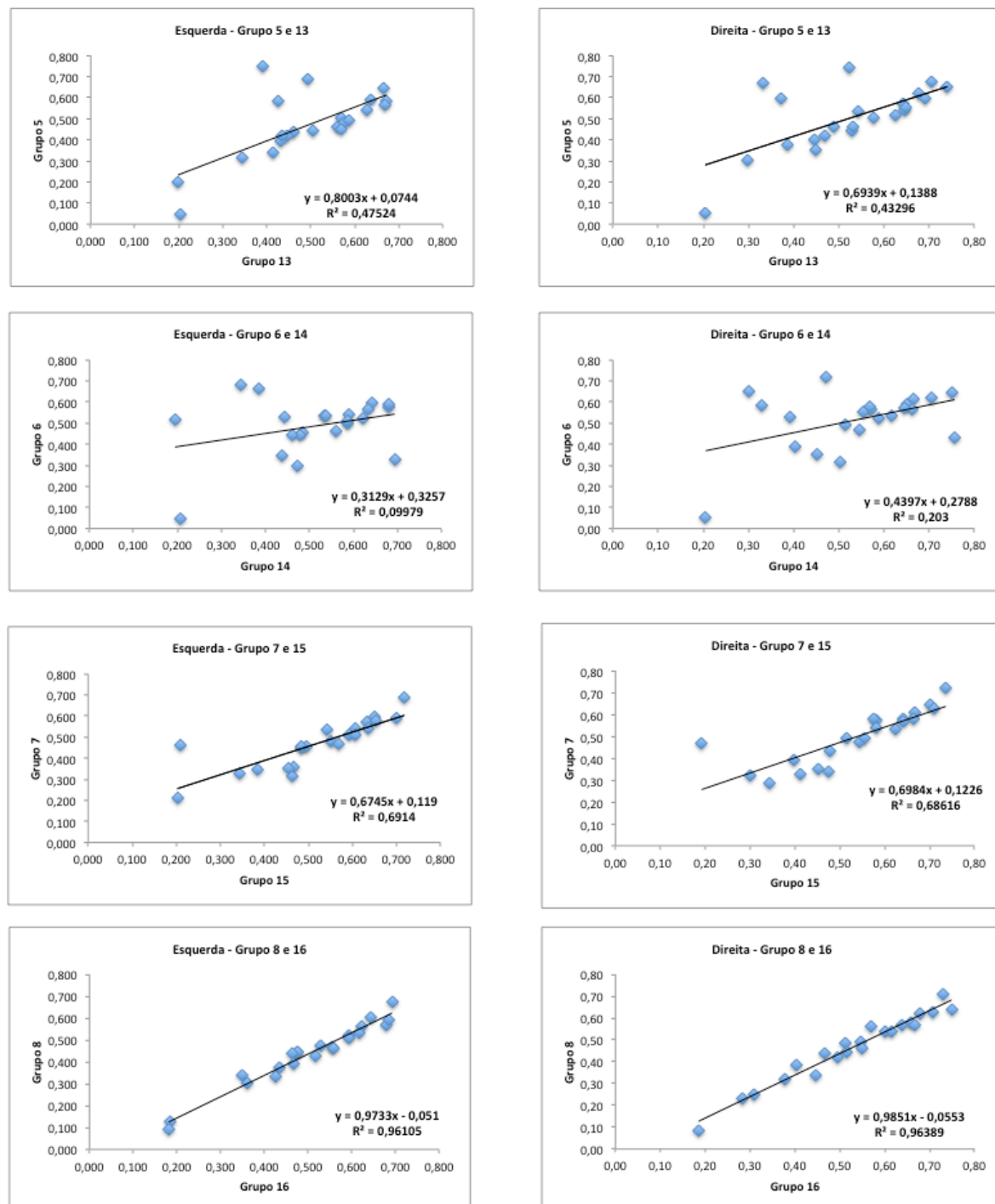


Figura 41 – Gráficos de dispersão dos valores de ICs obtidos no grupo 5 a 8 em função da correção para atenuação.

Relativamente aos valores obtidos para os volumes de distribuição do radiofármaco nos estriados, foram encontradas diferenças significativas, com um valor de $p=.000$ à esquerda e $p=.000$ à direita, quando aplicado o teste estatístico *ANOVA* para análise da variância dos valores obtidos. Aplicando o teste *post hoc Tukey*, são encontradas diferenças significativas entre o grupo de imagem 5 e 13 e a maioria dos restantes grupos, para o cálculo dos volumes de distribuição do radiofármaco à esquerda e à direita. A Tabela 4 apresenta a média e o desvio padrão dos valores relativos aos volumes de distribuição do radiofármaco. Os valores médios encontrados são ligeiramente maiores nos métodos em que foi utilizado FBP e o método de Chang para correção de atenuação, os métodos iterativos produzem valores médios mais baixos (Figura 36 e Tabela 4).

Tabela 4 – Valor mínimo, médio, máximo e desvio padrão para cada um dos volumes segmentados em cada grupo de imagens.

	Volume do Estriado Esquerdo																	
	Grupo de Imagem																	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Máximo	13621	11298	11376	13237	21199	13381	13118	13943	14520	14159	12608	14159	18469	14086	13699	15286	12083	12032
Mínimo	3281	2825	2304	2304	0	0	3332	2869	3871	3670	2895	3670	4733	3722	3463	3798	3112	3170
Média	9678	8096	7875	9487	12465	9946	9276	10117	10157	10194	8431	10086	13265	10537	9866	11098	8353	8231
Desvio padrao	2733	2233	2322	2636	4702	3217	2492	2975	2918	2761	2507	2699	3565	2816	2681	3086	2527	2548

	Volume do Estriado Direito																	
	Grupo de Imagem																	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Máximo	15268	11817	11693	13690	19120	14411	13226	15699	15720	14503	12623	14575	20633	15629	13960	17178	14360	14443
Mínimo	3968	3918	4049	4049	0	0	4446	3510	4075	4596	4517	4596	5944	4836	4611	5021	2318	1948
Média	10269	8551	8319	9979	13235	10648	9862	10685	10515	10593	8773	10510	13993	11013	10270	11627	8742	8591
Desvio padrao	2738	2236	2357	2732	4490	3334	2500	3282	3134	2957	2546	2939	3677	3040	2890	3306	2759	2805

Os grupos de imagem 5 e 13 correspondem à reconstrução por FBP, com filtro Hanning e FC de 0,7, sem e com a aplicação do método de Chang para correção da atenuação. A filtragem pelo filtro Hanning com uma FC de 0,7 produz imagens extremamente suavizadas, com pouca definição de contornos das estruturas presentes na imagem. Assim, a segmentação das estruturas torna-se mais difícil, levando a uma estimativa por excesso das dimensões dos estriados. Não existe uma clara distinção entre os 2 estriados e o restante cérebro devido à predominância de baixas frequências. A separação pelo algoritmo dos 2 estriados, por vezes, também pode tornar-se difícil nestes casos pela falta de contornos bem definidos. A Figura 42 pretende exemplificar os diferentes resultados da segmentação obtida numa imagem reconstruída por FBP e filtrada com filtro Hanning com alta frequência de corte, Figura 42-A, e filtrada com um filtro Hanning com baixa frequência de corte, Figura 42-B. É possível verificar a suavização imposta pelo filtro levando a que o resultado da segmentação tenha contornos pouco definidos, com pouca definição e volume maior.

O resultado da segmentação reflete a suavização imposta às imagens tomográficas pelo filtro de baixa frequência. O volume segmentado apresenta contornos arredondados, com pouco detalhe, o que leva a uma grande variação no cálculo das dimensões da distribuição do radiofármaco nos estriados. A avaliação da estrutura segmentada irá traduzir um aumento nas suas dimensões, dando uma estimativa por excesso das suas reais dimensões. Assim, o processo de alinhamento que o algoritmo produz e posicionamento das ROIs para o estudo semiquantitativo poderá estar comprometido. Na correlação dos valores obtidos com o mesmo tipo de reconstrução, variando apenas o factor correção para a atenuação, foram sempre encontrados coeficientes de correlação altos, exceto entre o grupo 6 e 14, Figura 43.

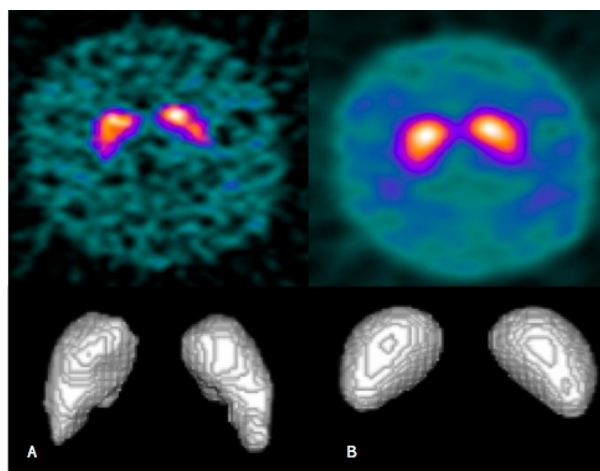


Figura 42 –Imagem transaxial de SPECT Cerebral com 123I-Ioflupano reconstruída por FBP e filtrado com Hanning com FC 1,5 (A) e com FC 0,7 (B) e segmentação dos estriados. Visualmente é possível verificar a existência de diferenças significativas entre os dois volumes.

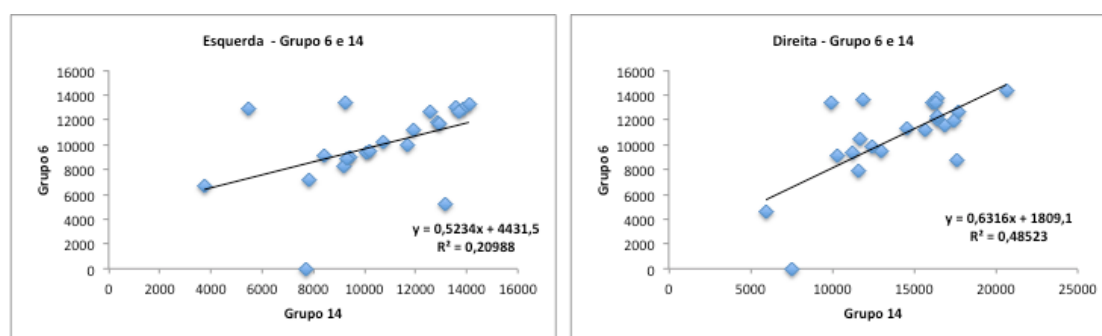


Figura 43 – Gráficos de dispersão dos valores de ICs obtidos no grupo 6 e 14 em função da correção para atenuação.

Os factores degradantes da imagem, como a atenuação fotónica, estatística baixa (contagens) e resolução espacial e energética pobre, má colaboração do doente (doentes com tremor), má calibração da instrumentação, radiação dispersa e efeito de volume parcial influenciam a qualidade das imagens obtidas. Embora no trabalho experimental efectuado estes factores não tenham sido considerados, são factores inerentes a qualquer processo em imagem funcional e metabólica. Em trabalhos futuros seria de extrema importância estudar estes efeitos nos resultados obtidos.

Pelos resultados obtidos, não será possível encontrar limites de referência para classificação de pacientes com base apenas nos valores de ICs. Como referido anteriormente, verificou-se que, no conjunto de imagens utilizado, o valor de IC de um paciente calculado por um observador experiente foi superior a 0,50, considerado como valor normal, não traduzindo alterações da distribuição do radiofármaco no estriado detectadas pela inspeção visual das imagens, alterações essas que poderiam indicar patologia. É interessante verificar que, quando ordenados os volumes obtidos para todos os grupos de imagem, o volume de distribuição do radiofármaco neste paciente está um pouco abaixo da média em quase todos os grupos de imagem, estando bem separado dos restantes valores considerados como normais, Figura 39.

A partir das Figuras 44 e 45, poderá concluir-se que existe uma melhor separação entre distribuição normal e anormal do radiofármaco relativamente aos ICs (Figura 37 e 38) contudo os resultados e o método experimental instituído não permite obter valores de referência. A conjugação destas duas medidas poderá reforçar o poder de diferenciação entre distribuições do radiofármaco normais e anormais. Em doentes com Doença de Parkinson, em que são efectuados estudos longitudinais para acompanhar a progressão da doença e efeito da medicação instituída, será vantajoso a avaliação das dimensões dos estriados. A progressão da doença afecta

inicialmente o putâmen. Uma boa ferramenta que permita avaliar as dimensões dos estriados permitirá reforçar o diagnóstico e detectar alterações num estado mais precoce da doença.

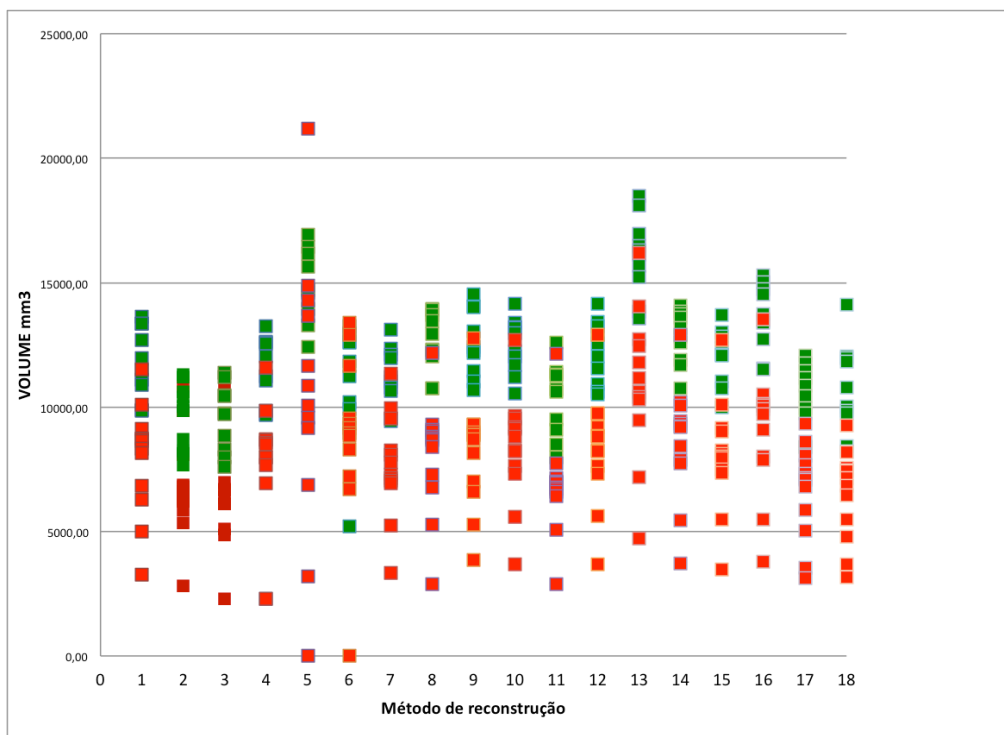


Figura 44 – Representação gráfica dos volumes (mm³) de distribuição do radiofármaco obtidos para o estriado esquerdo. De acordo com o relatório médico de cada paciente, estes foram classificados como tendo uma distribuição normal, a verde, e como tendo uma distribuição anormal, a vermelho, do radiofármaco.

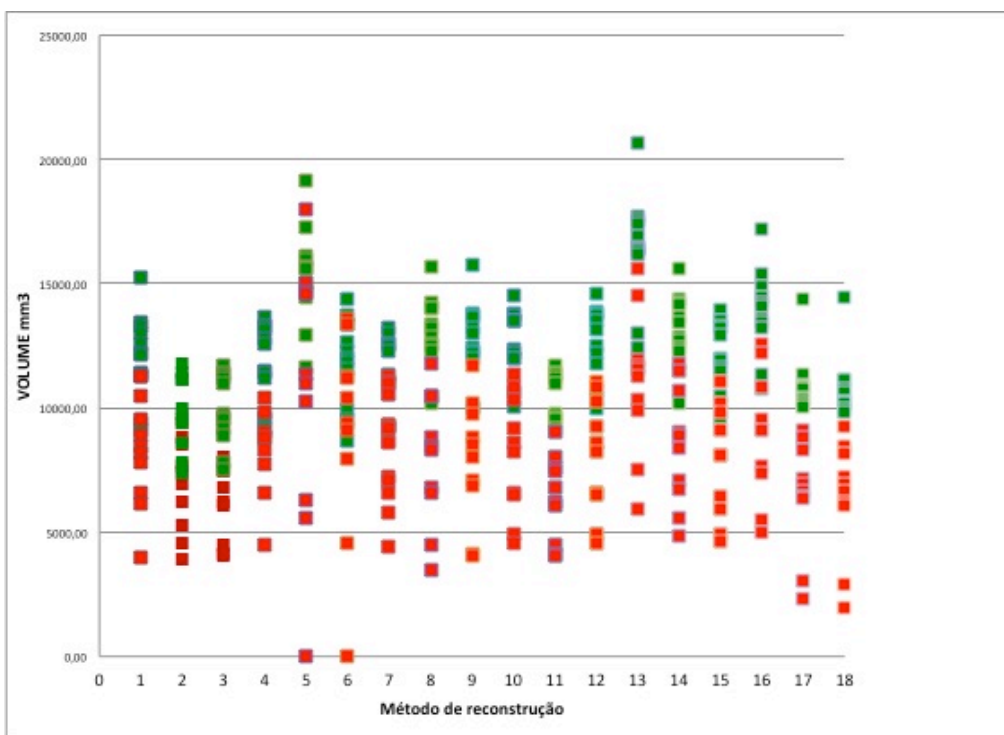


Figura 45 – Representação gráfica dos volumes (mm³) de distribuição do radiofármaco obtidos para o estriado direito. De acordo com o relatório médico de cada paciente, estes foram classificados como tendo uma distribuição normal, a verde, e como tendo uma distribuição anormal, a vermelho, do radiofármaco.

7.4.2. Segmentação dos estriados

No processo de validação do algoritmo computacional estudado, foram utilizadas imagens reconstruídas pelos mesmos parâmetros que as pertencentes ao Grupo 16, Tabela 1, correspondendo a imagens SPECT reconstruídas por FBP, utilizando um filtro Hanning com FC de 1,0 e corrigidos para a atenuação pelo método de Chang. Por esse motivo foi decidido desenvolver esta segunda componente experimental utilizando este grupo de imagens.

A segmentação manual dos estriados foi efectuada através da manipulação de intensidades na imagem. Através da visualização de todos os cortes transaxiais que continham o estriado, a escala de intensidades foi manipulada para encontrar o melhor valor que separasse os estriados do resto da imagem, exemplificado na Figura 46.

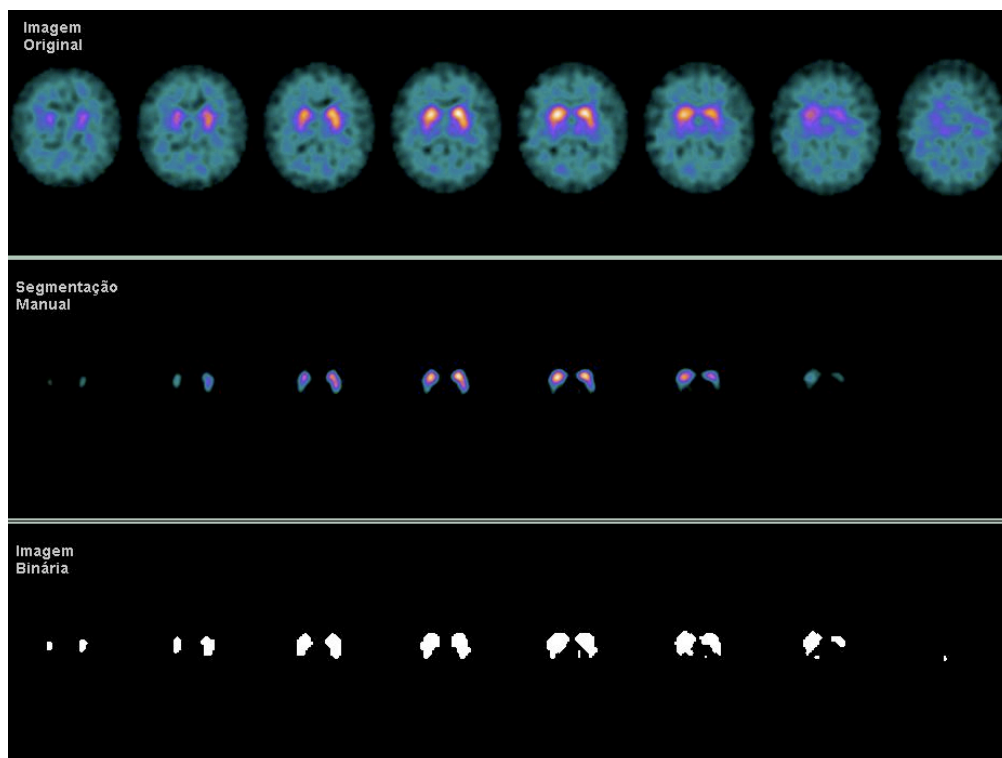


Figura 46 – Exemplo da segmentação manual dos estriados.

O resultado da implementação dos diversos tipos de métodos de segmentação estão apresentados na Tabela 4. Os valores médios têm valores muito dispares entre si. Ordenando os valores obtidos e classificando-os como sendo relativos a distribuições normais ou anormais do radiofármaco, não é possível discriminar valores limite para separação de normais e anormais, Figura 47. Contudo é possível verificar que os valores obtidos para os métodos de segmentação kmeans e Otsu têm uma distribuição muito heterogênea quando ordenados, e que, na generalidade, os métodos de thresholding, em que o seu valor de T tem por base a região de fundo obtêm melhores resultados.

O método T3 apresenta uma melhor separação entre normais e anormais. A Figura 48 exemplifica os resultados das segmentações efectuadas, onde é possível verificar visualmente que os resultados da segmentação diferem de método para método. Pela imagem original é possível verificar que existe uma diminuição da captação do radiofármaco no estriado esquerdo. Quase todas as segmentações preservaram ainda alguma informação no *putâmen* esquerdo, onde existe ainda alguns pixéis com intensidades mais altas que a região de fundo. Utilizando o método T3, houve uma menor aceitação de pixéis com intensidade mais próxima da região de fundo diminuindo a interferência desta no contornos definidos pela segmentação.

Tabela 4 – Volumes totais dos estriados (mm^3) obtidos pelos diversos métodos de segmentação. Método manual, método de Otsu, método kmeans (n° de clusters entre 4 e 6), método implementado no algoritmo (ALG) e método por threshold fixo ($T1=2 \times \text{mBq}$; $T2=2.5 \times \text{mBq}$; $T3=3 \times \text{mBq}$).

Volume Total (mm^3)								
Método Manual	Otsu	kmeans (4)	kmeans (5)	kmeans (6)	ALG	T1	T2	T3
22920,4	17319,6	42566,5	23609,8	19215,2	14217,6	28176,6	14217,6	6979,5
32657,3	25333,1	57387,2	32657,3	22317,3	24643,8	55233,0	28779,8	16802,6
37396,5	33260,5	65142,3	41704,8	35759,3	22575,8	34897,6	16544,1	7668,9
62988,1	24471,4	40326,2	33346,6	19732,2	23782,1	42911,2	28779,8	17922,7
40067,7	34897,6	57731,9	44462,2	27314,9	29124,4	50924,7	29382,9	16630,2
38430,5	52131,0	299688,8	60833,9	35414,6	25333,1	38430,5	14045,2	4049,8
21369,4	21800,3	63505,1	46616,3	26970,3	14217,6	32571,1	10943,2	6462,5
14303,7	82375,7	552502,8	95386,9	51183,2	15510,1	56870,2	1034,0	3963,7
41532,5	26022,4	47564,2	40498,5	19990,7	20163,1	39723,0	18612,1	11201,7
15337,7	23695,9	38344,3	30503,1	15682,4	21714,1	36965,6	21714,1	12063,4
64797,6	25850,1	47564,2	23178,9	18181,2	25850,1	51958,7	32571,1	20421,6
54543,7	31451,0	46271,7	23006,6	20507,7	28607,4	51441,7	33002,0	20507,7
46874,8	34725,3	62471,1	30330,8	24040,6	30330,8	54543,7	31192,5	17922,7
23523,6	28693,6	51355,5	36362,5	20593,9	22231,1	37741,1	18612,1	9650,7
39895,3	32571,1	56267,1	32571,1	24212,9	31537,1	61264,7	38172,0	23954,4
59541,4	32571,1	61954,1	45410,0	26108,6	34208,3	75396,1	42997,3	27659,6
39981,5	39119,8	58507,4	33863,6	28521,3	28262,8	41791,0	22575,8	10512,4
30761,6	29469,1	46099,3	31537,1	20766,2	29986,1	59886,1	36793,3	25074,6
54112,9	21283,2	47391,9	33949,8	24816,1	18439,7	33260,5	18439,7	9650,7
25246,9	32915,8	63332,7	40153,8	26970,3	24212,9	41360,2	20421,6	9650,7
22920,4	37827,3	72897,3	51355,5	34466,8	27401,1	49546,0	23695,9	11201,7
28521,3	30847,8	67296,4	31709,5	26108,6	30330,8	72638,8	38602,8	23351,3
Mínimo	14304	17320	38344	23007	15682	14218	28177	3964
Máximo	64798	82376	552503	95387	51183	34208	75396	27660
Média	37169	32665	88462	39229	25858	24667	47615	14241
Desvio Padrão	15083	13334	116411	15613	7859	5647	12723	7098

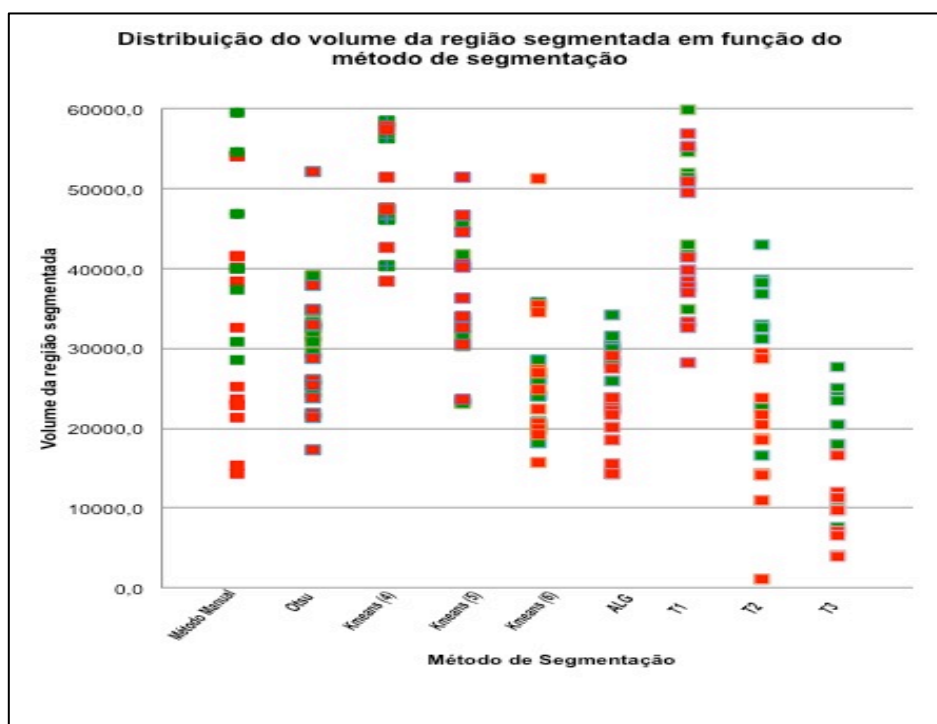


Figura 47 – Representação gráfica dos volumes (mm^3) de distribuição do radiofármaco obtidos para os estriados. De acordo com o relatório médico de cada paciente, estes foram classificados como tendo uma distribuição do radiofármaco normal, a verde, e como tendo uma distribuição anormal, a vermelho.

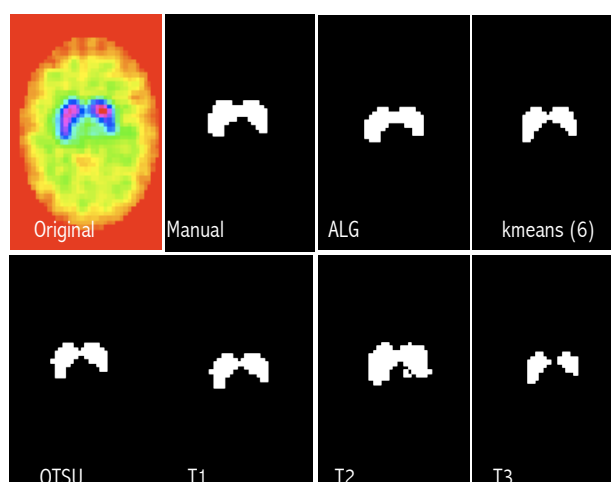


Figura 48 – Exemplo do resultado da implementação dos métodos de segmentação aplicados. É possível verificar que todos os métodos têm um desempenho diferente.

Para a implementação do método *k-means* foi necessário a definição prévia do número de clusters a utilizar. Embora a maioria das imagens sejam caracterizadas pela existência de captação alta do radiofármaco nos estriados, com alto contraste em relação ao restante cérebro, devido ao ruído existente na imagem e à heterogeneidade da região de fundo, o método *kmeans* falha na separação dessas 2 zonas distintas. Na Figura 49 observa-se uma melhoria no resultado da segmentação utilizando este método, com a utilização de 5 e 6 clusters.

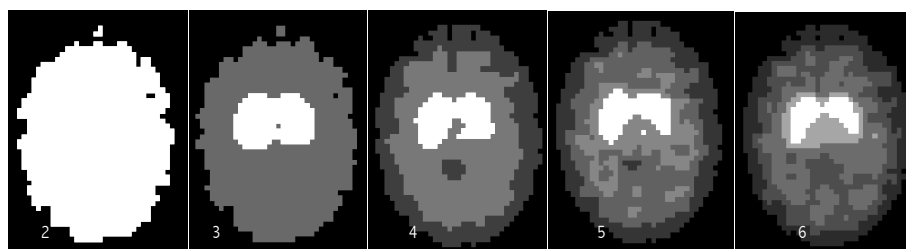


Figura 49 – Exemplo da variação do número de clusters na aplicação do *kmeans*, 2 a 6 clusters.

A Tabela 5 apresenta os valores obtidos na determinação do coeficiente de Dice entre as imagens geradas por segmentação manual e as restantes. Os valores médios do coeficiente de Dice são mais altos para o método de Otsu, método do algoritmo e com valor de threshold igual a 2.5.

Pela média dos valores obtidos para o coeficiente de Dice (Tabela 5), observam-se valores mais altos para o método de Otsu, para o método utilizado pelo algoritmo e pelo método T2. Estes resultados traduzem alguma similaridade destes métodos com a percepção e análise visual das imagens, contudo pela ordenação classificativa dos valores volumétricos obtidos, o método T3 parece conseguir uma melhor distinção entre normais e anormais. Como referido anteriormente, as imagens SPECT estão sujeitas a diversos factores degradantes da imagem, relacionados com o doente, com a instrumentação e com outros factores externos (radiação de fundo, entre outros). Todos estes factores contribuem para imagens com uma resolução espacial pobre, extremamente afectadas por efeitos de volume parcial e por isso a segmentação deste tipo de imagens será sempre difícil. A utilização de valores de threshold mais altos em que a interferência da informação relativa à região de fundo é atenuada, poderá conseguir melhores resultados.

Tabela 5 – Coeficientes de Dice para as diferentes imagens segmentadas em relação à segmentação manual

	Coeficiente de Dice - Método Manual							
	Otsu	kmeans (4)	kmeans (5)	kmeans (6)	ALG	T1	T2	T3
	0,8737	0,7	0,9852	0,9121	0,7657	0,7657	0,8971	0,4669
	0,8737	0,7254	1	0,8119	0,8602	0,9369	0,7431	0,6794
	0,9415	0,7294	0,9455	0,9776	0,7529	0,6134	0,9654	0,3403
	0,5596	0,7807	0,6923	0,4771	0,5482	0,6272	0,8104	0,4430
	0,931	0,8194	0,948	0,8107	0,8418	0,8462	0,8807	0,5866
	0,8487	0,2273	0,7743	0,9592	0,7946	0,5353	1,0000	0,1907
	0,99	0,5036	0,6286	0,8841	0,7990	0,6773	0,7923	0,4644
	0,2959	0,2608	0,2608	0,4368	0,9595	0,1348	0,4019	0,4340
	0,7704	0,9323	0,9874	0,6499	0,6536	0,6189	0,9777	0,4248
	0,7859	0,5714	0,6692	0,9889	0,8279	0,8279	0,5865	0,8805
	0,5703	0,8466	0,5269	0,4382	0,5703	0,6690	0,8900	0,4793
	0,7315	0,9179	0,5933	0,5465	0,6881	0,7539	0,9707	0,5465
	0,8511	0,8574	0,7857	0,678	0,7857	0,7991	0,9244	0,5532
	0,901	0,6283	0,7856	0,9336	0,9718	0,8834	0,7679	0,5818
	0,8989	0,8297	0,8989	0,7554	0,8830	0,9779	0,7888	0,7503
	0,7072	0,9801	0,8654	0,6097	0,7298	0,8387	0,8825	0,6344
	0,9891	0,8119	0,9172	0,8327	0,8283	0,7218	0,9779	0,4164
	0,9785	0,8004	0,9876	0,806	0,9872	0,9107	0,6787	0,8981
	0,5646	0,9338	0,771	0,6288	0,5083	0,5083	0,7613	0,3027
	0,8681	0,57	0,7721	0,967	0,9791	0,8943	0,7581	0,5531
	0,7546	0,4784	0,6172	0,7988	0,9110	0,9834	0,6326	0,6566
	0,9608	0,5953	0,9471	0,9558	0,9693	0,8498	0,5639	0,9003
Média	0,8021	0,7046	0,7891	0,7663	0,8007	0,7443	0,8024	0,5538

Capítulo 8

8. Considerações finais e Perspectivas Futuras

Com esta Dissertação de Mestrado foi possível abordar e aprofundar conhecimentos sobre metodologias usuais na área da Visão Computacional para reconstrução, segmentação e quantificação de estruturas e processos representados em Imagem Funcional e Metabólica. Foi possível, também, desenvolver e implementar técnicas computacionais de segmentação e quantificação de estruturas e analisar as metodologias desenvolvidas em vários casos experimentais reais, na área da Imagem Funcional e Metabólica.

Como componente experimental, procedeu-se ao estudo da influência de vários métodos de reconstrução e segmentação na quantificação de estudos cerebrais SPECT com ^{123}I -Ioflupano utilizando um algoritmo computacional automático. Os resultados obtidos com o trabalho experimental efectuado permitem inferir que, de uma maneira geral, não existe variação dos Índices de Captação calculados com diferentes parâmetros de reconstrução utilizando este processo computacional automático. Contudo, com a introdução da correção para atenuação pelo método de Chang nas imagens reconstruídas, os Índices de Captação podem variar, ainda que não significativamente. O cálculo de Índices de Captação em estudos cerebrais com ^{123}I -Ioflupano utilizando a Retro projecção Filtrada, com filtro Hanning e Frequencia de Corte 1.0 apresentou-se como o método mais robusto, quando é utilizada a Retro projecção Filtrada com ou sem correção para a atenuação. Os dados referentes aos Volumes de distribuição do radiofármaco no estriado mostraram diferenças significativas. Existe uma grande variação na obtenção deste parâmetro para os diferentes tipos de reconstrução de imagem SPECT. Contudo, este parâmetro mostrou-se promissor na avaliação deste tipo de estudos. Tendo como base a avaliação médica das imagens estudadas, foi conseguida uma melhor distinção entre distribuição normal e anormal do radiofármaco no conjunto de imagens estudado, pelo que a avaliação automática dos volumes de distribuição do radiofármaco poderá reforçar o diagnóstico e complementar a avaliação deste tipo de estudos.

No sentido de melhorar os resultados da segmentação dos volumes de captação do ^{123}I -Ioflupano no estriado, foram aplicadas e comparadas diferentes técnicas de segmentação. O algoritmo estudado consegue segmentar os estriados de forma muito semelhante à segmentação manual, assim como o método de Otsu e o método de segmentação em que se consideram apenas pixéis com valores de 2,5 vezes o valor médio de intensidade da região de fundo (considerando todo a região cerebral com exceção do estriado). Contudo, valores de threshold mais altos, como 3 vezes o valor médio de intensidade da região de fundo mostraram-se mais promissores na avaliação dos volumes de captação, ainda com coeficientes de Dice mais baixo relativamente à segmentação manual.

No seguimento do trabalho desenvolvido na presente dissertação, e como perspectiva futura, sugere-se a aplicação a inclusão de uma amostra constituída por um maior número de indivíduos, na tentativa de encontrar padrões de distribuição do radiofármaco e definição de valores limite considerados como normais. Seria também interessante estudar o desempenho de métodos iterativos, com diferentes parâmetros de reconstrução, na avaliação deste tipo de estudos.

A inclusão no algoritmo de outros método de segmentação de imagem será também interessante pela necessidade de avaliar corretamente os volumes representativos da distribuição do ^{123}I -Ioflupano nos estriados em estudos comparativos ou numa fase inicial da doença de Parkinson. A correlação de estudos SPECT com outras técnicas de imagem estruturais, como o caso da Ressonância Magnética Nuclear, trará vantagens neste processo, embora nem sempre disponível por rotina.

9. Bibliografia

1. Berkeley C. A new instrument for mapping gamma-ray emitters. Publication 3653 - University of California Radiation Laboratory. 1957.
2. Mettler J, Fred A, Guiberteau M. Essentials of Nuclear Medicine. 5th Edition ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006.
3. Ranger N. Radiation Detectores in Nuclear Medicine. Radiographics 1999;19:481-502.
4. Material de apoio da Disciplina de EMBS: Curso de Mestrado em Engenharia Biomédica - FEUP; 2008-2009.
5. Cooke CD, Faber TL, Galt JR. Fundamentals of Image Processing in Nuclear Medicine . In: Khalil MM, editor. Basic Sciences of Nuclear Medicine: Springer Berlin Heidelberg; 2011. p. 217-57.
6. Madsen MT. Recent Advances in SPECT Imaging. J Nucl Med. 2007;48:661-73.
7. Wernick M, Aarsvold J. Introduction to Emission Tomography. In: WERNICK M, AARSVOLD J, editors. Emission Tomography - The Fundamentals of PET and SPECT. San Diego, California: Elsevier; 2004.
8. Zaidi H, Hasegawa B. Determination Of The Attenuation Map in Emission Tomography. J Nucl Med. 2003;44:291-315.
9. Khalil MM. Emission Tomography and Image Reconstruction. In: Khalil MM, editor. Basic Sciences of Nuclear Medicine: Springer Berlin Heidelberg; 2011. p. 259-84.
10. Toft P. The Radon Transform: Theory and Implementation [PhD Thesis]: Technical University of Denmark; 1996.
11. Lonsdale MN, Beyer T. Dual-modality PET/CT instrumentation—Today and tomorrow. European Journal of Radiology. 2010;73:452-60.
12. Lonsdale MN, Beyer T. Dual-modality PET/CT instrumentation—Today and tomorrow. European Journal of Radiology. 2010;73:452–60.
13. Tarantola G, Zito F, Gerundini P. PET Instrumentation and Reconstruction Algorithms in Whole-Body Applications. The Journal of Nuclear Medicine. 2003;44.
14. Humm J. From PET detectors to PET scanners. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2003 30.
15. Chagas E, Rodrigues D, Tavares JMRS. Método de segmentação de objectos em imagens baseado em contornos activos e algoritmo genético. Congresso de Métodos Numéricos en Ingeniería 2009 (MetNum2009); 2009.
16. Kapoor V. An Introduction to PET-CT Imaging. Radiographics. 2003;24:523-43.

17. Seibert JA, Boone JM. X-Ray Imaging Physics for Nuclear Medicine Technologists. Part 2: X-Ray Interactions and Image Formation. *J Nucl Med Technol*. 2005;33:3-18.
18. Whal R. To AC or not AC: that is the question. *J Nucl Med*. 1999;40: 2025–8.
19. Turkington T. Introduction to PET Instrumentation. *J Nucl Med*. 2001; 29:1-8.
20. Herzog H, Hichwa R. Image reconstruction, quantification and standard uptake value. In: Wieler HJ, Coleman RE, editors. *PET in Clinical Oncology*. Darmstadt: Steinkopff Verlag; 2000. p. 17-30.
21. Bailey D. Transmission scanning in emission tomography. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 1998;25:774-87.
22. Buchert R, Berding G, Wilke F, Martin B, Borczyskowski Dv, Mester J, et al. IBZM tool: a fully automated expert system for the evaluation of IBZM SPECT studies. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2006;33:1073-83. doi:DOI 10.1007/s00259-006-0067-9.
23. Townsend DW. Positron Emission Tomography/Computed Tomography. *Semin Nucl Med*. 2008;38:152-66.
24. Hasegawa B, Zaidi H. Dual-modality imaging: more than the sum of its components. In: Zaidi H, editor. *Quantitative analysis in Nuclear Medicine Imaging*. New York: springer; 2006. p. 35-81.
25. Kontaxakis G, Strauss L. Maximum Likelihood Algorithms for Image Reconstruction in Positron Emission Tomography. In: GS L, SK S, HF B, HJ B, editors. *Radionuclides for Oncology-Current Status and Future Aspects*. Atenas: MEDITERRA Publishers; 1998. p. 73-106. .
26. Bruyant PP. Analytic and Iterative Reconstruction Algorithms in SPECT. *J Nucl Med*. 2002;43:1343-58.
27. Wong K-P. Quantitative Functional Imaging with Positron Emission Tomography: Principles and Instrumentation. *Handbook of Biomedical Image Analysis Volume I: Segmentation Models Part A*. New York: Kluwer Academic / Plenum Publishers; 2005. p. 57-116.
28. Khalil MM. Emission Tomography and Image Reconstruction Basic Sciences of Nuclear Medicine. In: Khalil MM, editor.: *Springer Berlin Heidelberg*; 2011. p. 259-84.
29. Visvikis D. Influence of OSEM and Segmented Attenuation in the Calculation Of Standardised Uptake Values for [¹⁸F] DG PET. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2001;28:1326-35.
30. Riddell C, Carson RE, Carrasquillo JA, Libutti SK, Danforth DN, Whatley M, et al. Noise Reduction in Oncology FDG PET Images by Iterative Reconstruction: A Quantitative Assessment. *The Journal of Nuclear Medicine*. 2001;42:1316-23.
31. Lyra M, Ploussi A. Filtering in SPECT Image Reconstruction. *International Journal of Biomedical Imaging*. 2011;2011. doi:10.1155/2011/693795.
32. Hutton BF, J.Nuyts, Zaidi H. Iterative Reconstruction Methods. In: Zaidi H, editor. *Quantitative Analysis in Nuclear Medicine Imaging*. New York: Springer; 2006. p. 107-40.
33. Semmlow JL. Introduction. *Biosignal and biomedical image processing - MATLAB-Based applications*. New York: Marcel Dekker; 2004. p. 22-50.
34. Hutton B. An Introduction to Iterative Reconstruction. *ALASBIMN Journal*. 2002;18.

35. Hudson HM, Larkin RS. Accelerated Image Reconstruction using Ordered Subsets of Projection Data. IEEE Transactions on Medical Imaging. 1994;XX:100-5.
36. Pham DL, Xu C, Prince JL. Current Methods in Medical Image Segmentation. Annu Rev Biomed. 2000;02:315–37.
37. Boudraa AO, Zaidi H. Image Segmentation Techniques in Nuclear Medicine Imaging. In: Zaidi H, editor. Quantitative Analysis in Nuclear Medicine Imaging. New York: Springer; 2006. p. 308-57.
38. Wong K-P. Medical Image Segmentation: Methods and Applications. In: Suri JS, Wilson DL, Laxminarayan S, editors. Handbook of Biomedical Image Analysis - Volume II: Segmentation Models Part B. New York: Kluwer Academic / Plenum Publishers; 2005.
39. Wong K-P. Medical Image Segmentation: Methods and Applications in Functional Imaging. In: Suri JS, Wilson DL, Laxminarayan S, editors. Handbook of Biomedical Image Analysis: Springer; 2005. p. 111-82.
40. Gonzalez R, Woods R. Image Segmentation. Digital Image Processing. New Jersey: Prentice; 2002. p. 567-642.
41. Acharya T, Ray A. Image Segmentation. Image Processing - Principles and applications. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc; 2005. p. 131-56.
42. Rogowska J. Overview and Fundamentals of Medical Image Segmentation. In: Bankman IN, editor. Handbook of Medical Imaging. San Diego: Academic Press; 2000.
43. Otsu N. A thresholding selection method from gray-level histograms. IEEE Transactions on Systems, Man and Cybernetics 1979;9:62-6.
44. Solomon C, Breckon T. Fundamentals of Digital Image Processing - A Practical Approach with Examples in Matlab: Wiley-Blackwell; 2010.
45. Eddins SL, Gonzalez RC, Woods RE. Image Segmentation. Digital Image processing using MATLAB: Pearson/Prentice-Hall; 2004. p. 378-425.
46. Ridler TW, Calvard S. Picture thresholding using an iterative selection method. IEEE Trans System, Man and Cybernetics. 1978;8:630-2.
47. Sezgin M, Sankur BI. Survey over image thresholding techniques and quantitative performance evaluation. Journal of Electronic Imaging 2004;13:146-65.
48. Rosin PL, Ioannidis E. Evaluation of global image thresholding for change detection. Pattern Recognition Letters. 2003;24:2345-56.
49. Zaidi H, Naqa IE. PET-guided delineation of radiation therapy treatment volumes: a survey of image segmentation techniques. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2010;2165-87. doi:10.1007/s00259-010-1423-3.
50. Erdi YE, Mawlawi O, Larson SM, Imbriaco M, Yeung H, Finn R, et al. Segmentation of Lung Lesion Volume by Adaptive Positron Emission Tomography Image Thresholding. Cancer Supplement. 1997;80:2505–9.

51. Biehl KJ, Kong F-M, Dehdashti F, Jin J-Y, Mutic S, Naqa IE, et al. 18F-FDG PET Definition of Gross Tumor Volume for Radiotherapy of Non-Small Cell Lung Cancer: Is a Single Standardized Uptake Value Threshold Approach Appropriate? *J Nucl Med.* 2006;47:1808–12.
52. Ford E, Kinahan PE, Hanlon L, Alessio A, Rajendran J, Schwartz DL, et al. Tumor delineation using PET in head and neck cancers: threshold contouring and lesion volumes. *Med Phys.* 2006;33.
53. BLACK QC, GRILLS IS, KESTIN LL, WONG C-YO, WONG JW, MARTINEZ AA, et al. Defining a radiotherapy target with positron emission tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;1272–82.
54. Ashwini Gulhane PLP, D. S. Chaudhari. A Review of Image Data Clustering Techniques. *International Journal of Soft Computing and Engineering* 2012; Volume-2.
55. Bankman(Ed.) IH. *Handbook of Medical Image Processing and Analysis*. Second ed: Elsevier Inc.; 2009.
56. Xu R, Wunsch D. Survey of Clustering Algorithms. *IEEE TRANSACTIONS ON NEURAL NETWORKS.* 2005;16:645-78.
57. Zaidi H, Diaz-Gomez M, Boudraa AO, Slosman DO. Fuzzy clustering based segmented attenuation correction in whole-body PET imaging. *Phys Med Biol.* 2002;47:1143-60.
58. Acton PD, Pilowsky LS, Kung HF, Ell PJ. Automatic segmentation of dynamic neuroreceptor single-photon emission tomography images using fuzzy clustering. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.* 1999;26:581-90. doi:10.1007/s002590050425.
59. Boudraa AO, Arzi A, Champier J, Sau J, Besson JE, Sappey-Marinier D, et al. Automated detection of the left ventricular region in gated cardiac imaging. *IEEE Trans Biomedical Engineering.* 1996;43:430-7.
60. Boudraa AO, Champier J, Cinotti L, Bordet JC, Mallet JJ. Delineation and quantitation of brain lesions by fuzzy clustering in Positron Emission Tomography. *Computerized Medical Imaging and Graphics.* 1996;20:31-41.
61. Boudraa AEO, Mallet J-J, Besson JE, Bouyoucef SE, Champier J. Left ventricle automated detection method in gated isotopic ventriculography using fuzzy clustering. *Medical Imaging, IEEE Transactions on.* 1993;12:451-65. doi:10.1109/42.241872.
62. Kamasak ME, Bayraktar B. Clustering Dynamic PET Images on the Projection Domain. *IEEE Trans Nucl Sci.* 2007;54:496-503. doi:10.1109/TNS.2007.893325.
63. Koivistoinen H, Tohka J, Ruotsalainen U. Comparison of Pattern Classification Methods in Segmentation of Dynamic PET Brain Images. In: Tanskanen JMA, editor. *6th Nordic Signal Processing Symposium - NORSIG 2004*. Espoo, Finland; 2004.
64. Dougherty G. *Digital Image Processing for Medical Applications*. New York: Cambridge University Press; 2009.
65. Ghosh S, Dubey SK. Comparative Analysis of K-Means and Fuzzy C- Means Algorithms. *International Journal of Advanced Computer Science and Applications*, 2013;4:35-9.
66. Franco PGdA. Fuzzy clustering não supervisionado na detecção automática de regiões de upwelling a partir de mapas de temperatura da superfície oceânica: Universidade Nova de Lisboa Faculdade de Ciências e Tecnologia; 2009.
67. Zadeh LA. Fuzzy Sets. *Information and Control.* 1965;8:338-53.

68. Jain AK, Murty MN, Flynn PJ. Data Clustering: A Review. *ACM Computing Surveys*. September 1999;31.
69. Kass M, Witkin A, Terzopoulos D. Snakes: Active Contour Models. *International Journal of Computer Vision*. 1987;1:321-31.
70. Xu C, Pham DL, Prince JL. Image Segmentation Using Deformable Models. In: Sonka M, Fitzpatrick JM, editors. *Handbook of Medical Imaging - Medical Image Processing and Analysis*; 2000.
71. Dougherty(Ed.) G. *Medical Image Processing Techniques and Applications*: Springer; 2011.
72. Wang Y, AU - Guo Q, AU - Zhu Y. *Medical Image Segmentation Based On Deformable Models And Its Applications*. *Deformable Models*; 2007. p. 209-60.
73. McInerney T, Terzopoulos D. Deformable Models in Medical Image Analysis: A Survey. *Medical Image Analysis* 1996;2:91-108.
74. Koral KF, Zaidi H. Methods for Planar Image Quantification. In: Zaidi H, editor. *Quantitative Analysis in Nuclear Medicine Imaging*. New York: Springer; 2006. p. 414-34.
75. Ritt P, Vija H, Hornegger J, Kuwert T. Absolute quantification in SPECT. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2011;38:69-77. doi:10.1007/s00259-011-1770-8.
76. Ljungberg M. Quantitative SPECT Imaging. In: Khalil MM, editor. *Basic Sciences of Nuclear Medicine*: Springer Berlin Heidelberg; 2011. p. 285-309.
77. King MA, Glick SJ, Pretorius PH, Wells RG, Gifford HC, Narayanan MV, et al. Attenuation, Scatter, and Spatial Resolution Compensation in SPECT. In: Wernick MN, Aarsvold JN, editors. *Emission Tomography: the fundamental of PET and SPECT*: Elsevier; 2004.
78. Chang L-T. A Method for Attenuation Correction in Radionuclide Computed Tomography. *IEEE Trans Nucl Sci*. 1978;25:638-43.
79. Garcia E, Faber T, Cooke C, Folks R, Chen J, Santana C. The increasing role of quantification in clinical nuclear cardiology: The Emory approach. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2007;14:420-32. doi:10.1016/j.nuclcard.2007.06.009.
80. Erlandsson K, Buvat I, Pretorius PH, Thomas BA, Hutton BF. A review of partial volume correction techniques for emission tomography and their applications in neurology, cardiology and oncology. *Phys Med Biol*. 2012;57:R119.
81. Sydoff M, Uusijarvi H, Leide-Svegborn S, Mattsson S. Absolute quantification of activity content from PET images using the Philips Gemini TF PET/CT system. *Radiat Prot Dosim*. 2010;139:236-9. doi:10.1093/rpd/ncq087.
82. Bentourkia Mh. Tracer Kinetic Modeling: Methodology and Applications *Basic Sciences of Nuclear Medicine*. In: Khalil MM, editor.: Springer Berlin Heidelberg; 2011. p. 353-76.
83. Erlandsson K. Tracer Kinetic Modeling: Basics and Concepts *Basic Sciences of Nuclear Medicine*. In: Khalil MM, editor.: Springer Berlin Heidelberg; 2011. p. 333-51.
84. Basu S, Zaidi H, Holm S, Alavi A. Quantitative Techniques in PET-CT Imaging. *Current Medical Imaging Reviews*. 2011;7:216-33.

85. Boellaard R, Oyen WJG, Hoekstra CJ, Hoekstra OS, Visser EP, Willemsen AT, et al. The Netherlands protocol for standardisation and quantification of FDG whole body PET studies in multi-centre trials. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2008;23:20-33. doi:10.1007/s00259-008-0874-2.
86. Bentourkia Mh. Tracer Kinetic Modeling: Methodology and Applications. In: Khalil MM, editor. *Basic Sciences of Nuclear Medicine*. Berlin: Springer-Verlag 2011. p. 353-76.
87. Boellaard R. Standards for PET Image Acquisition and Quantitative Data Analysis. *Journal of Nuclear Medicine*. 2009;50:11S-20S. doi:10.2967/jnumed.108.057182.
88. Germano G, Kavanagh PB, Waechter P, Areeda J, Van Kriekinge S, Sharir T, et al. A New Algorithm for the Quantitation of Myocardial Perfusion SPECT. I: Technical Principles and Reproducibility. *Journal of Nuclear Medicine*. 2000;41:712-9.
89. Garcia EV, Faber TL, Cooke CD, Folks RD, Chen J, Santana C. The increasing role of quantification in clinical nuclear cardiology: The Emory approach. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2007;14:420-32.
90. Germano G, Kiat H, Kavanagh PB, Moriel M, Mazzanti M, Su H-T, et al. Automatic Quantification of Ejection Fraction from Gated Myocardial Perfusion SPECT. *Journal of Nuclear Medicine*. 1995;36:2138-47.
91. Laere KV, Zaidi H. Quantitative Analysis in Functional Brain Imaging. In: Zaidi H, editor. *Quantitative Analysis in Nuclear Medicine Imaging*. New York : Springer; 2006.
92. Leisman G, Melillo R, Carrick FR. *Clinical Motor and Cognitive Neurobehavioral Relationships in the Basal Ganglia*; 2013.
93. Nolte J. *The human brain: an introduction to its functional anatomy*. 5 ed: Mosby; 2002.
94. Tossici-Bolt L, Hoffmann SMA, Kemp PM, Mehta RL, Fleming JS. Quantification of [123I]FP-CIT SPECT brain images: an accurate technique for measurement of the specific binding ratio. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2006;33:1491-9. doi:10.1007/s00259-006-0155-x.
95. Badiavas K, Molyvda E, Iakovou I, Tsolaki M, Psarrakos K, Karatzas N. SPECT imaging evaluation in movement disorders: far beyond visual assessment. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2011;38:764-73. doi:10.1007/s00259-010-1664-1.
96. Darcourt J, Booij J, Tatsch K, Varrone A, Borght T, Kapucu Ö, et al. EANM procedure guidelines for brain neurotransmission SPECT using 123I-labelled dopamine transporter ligands, version 2. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2010;37:443-50. doi:10.1007/s00259-009-1267-x.
97. Soret M, Koulibaly PM, Darcourt J, Hapdey S, Buvat I. Quantitative Accuracy of Dopaminergic Neurotransmission Imaging with 123I SPECT. *J Nucl Med*. 2003;44:1184-93.
98. Costa D, Verhoeff N, Cullum I, Ell P, Syed G, Barrett J. In vivo characterization of 3-iodo-6-methoxybenzamide 123I in humans. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 1990;16:813-6.
99. Neuroimaging WTCf. SPM – Statistical Parametric Mapping. Wellcome Department of Cognitive Neurology, University College London, UK.

100. Oliveira FPM, Faria DB, Costa DC, Tavares JoMRS. in press. A Robust Computational Solution for Automated Quantification of Binding Potentials based on DaTSCAN SPECT Images. *Quartely Journal Of Nuclear Medicine* (in press). 2012.
101. Oliveira FPMd. Matching and Registration of Structures in Computational Vision: Applications on Medical Images: Faculdade de Engenharia da Universidade do Porto; 2012.
102. Tsui BMW, Frey EC. Analitic Image Reconstruction Methods in Emission Tomography. In: Zaidi H, editor. *Quantitative Analysis in Nuclear Medicine Imaging*. New York: Springer; 2006. p. 82-106.
103. Groch MW, Erwin WD. SPECT in the year 2000: Basic Principles. *J Nucl Med Technol*. 2000;28:233-44.
104. Monishima S, Maruno H, Yui N, Togawa T, Kinoshita F, Kubota M, et al. Optimization od Butterworth filter for brain SPECT imaging. *Annals of Nuclear Medicine*. 1993;7:71-7.
105. Van Laere K, Koole M, Lemahieu I, Dierckx R. Image filtering in single-photon emission computed tomography: principles and applications. *Computerized Medical Imaging and Graphics*. 2001;25:127-33. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S0895-6111\(00\)00063-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0895-6111(00)00063-X).
106. Dickson JC, Tossici-Bolt L, Sera T, Erlandsson K, Varrone A, Tatsch K, et al. The impact of reconstruction method on the quantification of DaTSCAN images. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2010;37:23-35. doi:10.1007/s00259-009-1212-z.
107. Koch W, Hamann C, Welsch J, Pöpperl G, Radau PE, Tatsch K. Is Iterative Reconstruction an Alternative to Filtered Backprojection in Routine Processing of Dopamine Transporter SPECT Studies? *Journal of Nuclear Medicine*. 2005;46:1804-11.